

Обзоры, рецензии, рефераты и пр.

Из акушерско-гинекологической клиники (директор проф. И. Ф. Козлов)
Казанского государственного института усовершенствования врачей имени
В. И. Ленина.

Современное состояние вопроса о стрептоциде.

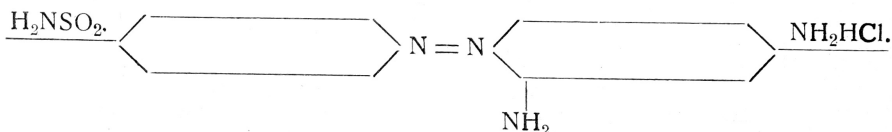
Л. С. Персианинов.

Хемотерапия, достигшая больших успехов в лечении протозойных и спирохетных заболеваний, до последнего времени имеет мало действенных препаратов в борьбе с бактериальными инфекциями и в частности с стрептостафилококковыми заболеваниями.

Сообщение Домагк в феврале 1935 г. о результатах лечения экспериментальной стрептостафилококковой инфекции новым препаратом „пронтозилем“, синтезированным в 1932 г. Мичем и Кларером, знаменует начало успехов хемотерапии в этой области.

Аналогичный препарат в 1935 г. был синтезирован во Франции Жираром под именем „рубиазоля“ и в СССР Магидсоном и Рубцевым, назвавшими его „стрептоцидом“.

Русский стрептоцид, совершенно тождественный германскому пронтозилу, а также французскому рубиазолу, является азосоединением со следующей структурной формулой:



Стрептоцид, т. е. солянокислая соль 4-сульфонамид-2-4 диаминоазобензола, представляет собой красный кристаллический порошок, мало растворимый в холодной воде (до 0,25%) и несколько больше в теплой, с точкой плавления 247—251°, без запаха и почти без вкуса.

К настоящему времени имеется ряд экспериментальных работ, посвященных изучению данного соединения (Домагк, Левадити, Вайзман, Лебедева, Смородинцев и Быченкова, Персианинов¹⁾ и др.). Наряду с этими в иностранной и русской литературе появился ряд сообщений о клинических наблюдениях над лечебным действием этого препарата при самых различных заболеваниях стрептостафилококковой природы.

По исследованиям Веезе и Бехта пронтозил является фармакологически чрезвычайно индифферентным, ибо даже при быстром внутривенном введении кошке и кролику 10 мг на 1 кг веса тела животного нельзя было установить изменений ни в кровяном давлении, ни в сердечной деятельности. Гладкая мускулатура матки, толстой и тонкой кишок, — безразлично, были они изолированы или находились в организме, — не реагирует на этот препарат и не изменяет физиологических функций данных органов. Подкожное введение пронтозиля в дозах до 1 г на 1 кг веса не вызывало у животных каких-либо изменений, внутривенные инъекции не приводили к образованию тромбоза в сосудах.

Гистологическое изучение различных органов не обнаруживает патологических изменений, только на срезах органов отмечается диффузная желтая окраска клеточных элементов, а иногда оранжевая зернистость в лейкоцитах (Левадити и Вайзман).

По Домагку предельными дозами для мышей и кроликов являются 0,5 г на 1 кг веса тела, для кошек — 0,2 г. Более высокие дозы вызывают рвоту.

¹⁾ Ж. акуш. и гинекол., № 2, 1938.

Персианинов при экспериментальных исследованиях нашел, что стрептоцид, вводимый подкожно в количестве до $1\frac{1}{2}$ см³ 1/4% раствора, в течение 3—5 дней хорошо переносится мышами при весе тела в 18—20 г.

Кролики хорошо переносят подкожно и внутривенно по 10 см³ 1/4% раствора стрептоцида на 1 кг веса тела в течение 5—7 дней. Подкожные введения 4% водной взвеси стрептоцида приводят к некрозу кожи на месте инъекции с образованием медленно заживающей язвы.

Клинические наблюдения ряда авторов (Клее, Ремер, Ансельм, Меклер, Дубовская, Бубличенко и др.) говорят также о хорошей переносимости пронтозиля или стрептоцида. Введенный пер ос подкожно или внутривенно, он не вызывает местных или общих изменений токсического характера. При всех этих способах применения сами больные не отмечают каких-либо побочных явлений. Клее и Ремер приводят случаи, когда больной с острым полиартритом и эндокардитом в течение 6 недель получил 580 см³ 1/4% раствора внутривенно и 52 г пер ос без каких-либо осложнений. Дубовская в одном случае ввела больному пер ос в течение нескольких недель 63 г стрептоцида, в другом — 900 см³ 1/4% раствора внутривенно и не видела никаких побочных явлений.

Препарат быстро (через 1/2 часа) появляется в моче, вызывая характерную красно-оранжевую окраску последней. При длительном применении у больных появляется легкое желтое окрашивание тела, исчезающее вскоре после прекращения приема препарата.

У отдельных авторов мы находим указания на нежелательное побочное действие данного лекарственного вещества. Рекнигель, напр., у 2 больных при употреблении внутрь увеличенных доз отмечает склонность к поносам. Майер указывает на тошноту и рвоту после приемов пронтозиля внутрь, особенно у маленьких детей, получавших на килограмм веса значительно большую дозу, чем взрослые — 0,2—0,4 на день. Франке наблюдал запоры в первые дни лечения. Гантенберг описывает случай ухудшения сердечно-сосудистой декомпенсации у 67-летнего пациента на 3—4-й день приема пронтозиля. Шнейдер после внутривенного введения пронтозиля наблюдал выходение из матки задержавшихся там сгустков крови и, кроме того, сильные позывы на низ, сопровождающиеся отхождением стула и мочи. Данные явления Шнейдер объясняет действием пронтозиля на гладкую мускулатуру. Заммер приводит 2 случая коллапса во время внутривенного вливания, из которых один со смертельным исходом, причем в последнем случае больная в течение 6 предшествующих дней получала пронтозиль в клизме и внутримышечно без всяких побочных явлений. Вермелен и Гартман в 4 случаях после внутривенных вливаний рубиазола отмечает озноб, повышение температуры, рвоту, цианоз и даже шокоподобные состояния. В 1 случае после инъекции рубиазола больная погибла при явлениях комы. Данные авторы высказывают предположение, что прием препарата внутрь sensibilизирует организм к внутривенному введению, чем и объясняются наблюдаемые осложнения.

Кольбрук, применявший огромные дозы пронтозиля (от 0,5 до 2,25 г в день внутривенно и, кроме того, 2 г внутрь) отмечает раздражение почек.

Ивановский и Проталинская сообщают о появлении озноба тотчас же после первого, а иногда и повторного вливания стрептоцида. В отдельных случаях эти авторы наблюдали тромбоз вен на месте внутривенных вливаний.

По наблюдениям Персианинова внутривенные вливания стрептоцида, не вызывая общих токсических явлений, приводят к образованию тромбоза на месте введения с последующим заустеванием вены. Не отмечая особых преимуществ внутривенных вливаний перед другими способами введения, Персианинов полагает, что от них нужно отказаться, чтобы избежать последующего тромбоза.

Лечебное действие пронтозиля изучено в эксперименте впервые Домагком. Этот автор заражал внутрибрюшинно мышей высоко-вирулентным стрептококком и для лечения применял пронтозиль подкожно и внутрь в растворе до 0,5% и в виде взвеси в воде от 1 до 4%. Уже однократное применение 1/10—1/50 части переносимой дозы показывало ясное положительное действие, а при дальнейшем лечении инфицированных животных в течение 3—5 дней в той же дозировке получалось выздоровление у большей части животных при гибели контрольных, — т. е. оставленных без лечения, — в течение 24—48 часов

после заражения. При медленно протекающей инфекции дозы даже в $1/100$ — $1/500$ часть переносимой давали положительный лечебный эффект.

Домагк получил благоприятные результаты от лечения протозилем кроликов с экспериментально вызванным стрептококковым заболеванием суставов. Исхудавшие больные животные быстро начинали поправляться, опухоль суставов уменьшалась, прибывал вес.

При стафилококковой инфекции положительные результаты лечения у Домагк хотя и наблюдались, но не с таким постоянством, как при стрептококковых заболеваниях. Другие инфекции действию протозилия не поддаются.

Домагк обратил внимание на то, что препарат положительно действует только *in vivo*, не давая эффекта при опытах *in vitro*.

По исследованиям Левадиги и Вайзмана блокада ретикулоэндотелиальной системы не действует на лечебный эффект рубиазоля, и по их мнению действие азосоединения объясняется тем, что стрептококк под влиянием препарата теряет способность к инкапсулированию и становится легче жертвой фагоцитоза.

Нитти и Бовэ (1935), а затем Кольбрук и Кенни (1936) установили, что лечебный эффект находится в зависимости от вирулентности стрептококка для мышей. При мало-вирулентных штаммах лечебный эффект был выражен слабо или отсутствовал, в то время как при высоко-вирулентных штаммах лечебный эффект наблюдался.

Лебедева (1937), работая с мытым стрептококком на мышах и применяя стрептоцид, получила излечение животных при стрептококковой септицемии в 60%. Часть зараженных животных, казавшихся излеченными, находилась в стадии скрытой инфекции. По исследованиям Лебедевой лечение должно начинаться в ранней стадии инфекционного процесса и проводиться в достаточной дозировке и длительно.

При лечении мышей, инфицированных пневмококками I и IV типа, при экспериментально вызванных возвратном тифе и трипанозомиазе стрептоцид не дал никакого лечебного эффекта.

Лебедева, в противоположность Левадиги и Вайсману, нашла, что блокирование ретикулоэндотелиальной системы снижает эффект лечения, так как леченные мыши с исключенной ретикуло-эндотелиальной системой к 10-му дню погибали в 100%, а мыши с сохраненной р.-э. системой выживают в 33,3%.

В соответствии с этим находятся недавно опубликованные Улезко-Строгановой результаты гистологических исследований органов белых мышей, обработанных стрептоцидом. Данные исследования показывают, что стрептоцид энергично активизирует ретикуло-эндотелиальную систему, мобилизуя запасные защитные элементы последней на борьбу с инфекцией.

Сморозинцев и Быченкова, работая со стрептоцидом на мышах, зараженных высоко-вирулентным гемолитическим стрептококком, получили лечебный эффект в 20—30% и только в тех случаях, в которых инъекции стрептоцида делались не позже 24 часов после инфицирования животного. Одновременно авторы получили хорошие результаты при профилактическом введении стрептоцида. При повторном профилактическом введении стрептоцида мыши выживали в 73%, при однократном в 19%. Стрептоцид вводился в виде $1/200$ — $5/100$ водного раствора подкожно или внутривентрально по 0,5 — 1 см³.

По исследованиям Персианинова стрептоцид обладает несомненным положительным терапевтическим действием в случаях экспериментально вызванного стрептококкового сепсиса у белых мышей, давая 35,8% выздоровлений при подкожном введении 1 см³ $1/400$ раствора в течение 5 дней. Меньшие дозы или однократное введение 1 см³ $1/400$ раствора стрептоцида дают менее благоприятные результаты.

При заражении белых мышей стафилококком стрептоцид не показал благоприятного лечебного эффекта.

Персианинов, проводивший опыты лечения стрептоцидом местных стрептококковых процессов (флегмон, абсцессов), вызванных у кроликов, обнаружил, что стрептоцид дает прекрасный эффект. Животные в результате лечения быстро начинали поправляться, прибывать в весе, процесс ограничивался, воспалительная реакция уменьшалась, и после вскрытия — самопроизвольного или искусственного, — и опорожнения гнойников следовало быстрое выздоровление.

У контрольных кроликов воспалительный процесс не подвергался такому быстрому ограничению, как у леченных, и несмотря на искусственное вскрытие гнойников выздоровление затягивалось.

В опытах на мышах, проведенных Персианиновым, стрептоцид показал прекрасное профилактическое действие при заражении смертельной дозой гемолитического стрептококка. Стрептоцид, введенный однократно в количестве $1 \text{ см}^3 \frac{1}{4}\%$ рас вора за 2 дня до заражения дает 100% излечения, введенный за 5 дней — 50% излечения и введенный за 9 дней не оказывает действия. Многократное введение стрептоцида с профилактической целью не удлиняет времени его действия.

Наряду с экспериментальными работами на животных имеется ряд клинических наблюдений о лечебном действии пронтозиля, рубиизоля и стрептоцида. Бесспорные данные о прекрасном лечебном эффекте при роже сообщают многочисленные авторы (Шройс, Франки, Гмелин, Золотова, Дубовская, Якобсон, Соколов, Юркевич, Носов, Киреев, Введенский и др.).

Все авторы в своих сообщениях неизменно указывают на ярко выраженное лечебное действие стрептоцида или пронтозиля при эритематозных и буллезных формах рож. Результат лечения рожистых процессов часто сказывается уже в первый день назначения стрептоцида. Температура критически падает и со 2—3-го дня становится нормальной, резко улучшается общее состояние; возбуждение и бред, сопровождающие тяжелые формы интоксикации, после спадения температуры угасают. Местное распространение процесса прекращается, гиперемия и огечность кожи исчезают. Угасание местных явлений идет обычно несколько медленнее по сравнению с улучшением общего состояния и падением температуры. Тяжелые больные, бывшие без сознания, через 3—5 дней начинают садиться и ходить (Соколов). Картина крови улучшается, падает лейкоцитоз, уменьшается свиг влево, увеличивается количество лимфоцитов и моноцитов, появляются эозинофилы (Соколов, Золотова, Киреев, Носов, Юркевич и др.). РОЭ остается повышенной еще несколько дней после клинического выздоровления.

Киреев наблюдал особенно разительный лечебный эффект при мигрирующей форме рожи, обычно чрезвычайно трудно поддающейся терапевтическому воздействию, и у грудных детей в возрасте до 1 месяца, дававших по статистике Боткинской больницы до 75% смертности при рожистых процессах.

Шройс, применявший пронтозиль для лечения рожи в течение $11\frac{1}{2}$ лет, делает заключение о том, что нет таких случаев рожи, которые не поддавались бы терапевтическому действию пронтозиля.

Юркевич считает действие стрептоцида при эритематозных и буллезных формах рожи настолько закономерным и однотипным, что при отсутствии быстрого купирующего действия нужно предполагать наличие какого-либо осложняющего момента в виде начинающейся флегмоны, скрытого абсцесса, отита, эндокардита, сепсиса и т. д., который обычно и обнаруживается.

При флегмонозных и некротических формах рожи, сопровождающихся нагноением, стрептоцид дает относительный эффект, при этом температура снижается, улучшается общее состояние, уменьшается краснота, нагноение протекает менее бурно, как бы переходит в холодное состояние, но не рассасывается, и такие больные должны подвергаться хирургическому вмешательству. После разреза рана быстро очищается и гранулирует.

Юркевич сообщает, что в ряде случаев флегмонозной рожи при наличии нагноений и некрозов дело обходилось без хирургического вмешательства.

Назначение стрептоцида не предохраняет от последующих рецидивов рожи, но новое назначение стрептоцида в таких случаях сразу прекращает распространение процесса и ведет к быстрому выздоровлению (Якобсон, Соколов, Носов, Киреев).

Лечение должно начинаться как можно раньше, ибо при этом эффективнее купирующее действие стрептоцида на рожистый процесс и быстрее наступает выздоровление.

Больные, у которых начато лечение в первые 2 дня заболевания, давали наиболее короткое течение рожи (Юркевич).

Стрептоцид должен назначаться в достаточной дозировке, по 0,3—0,5 от 3 до 5 раз в день. Для получения стойкого положительного результата надо продолжать лечение и при нормальной температуре в течение нескольких дней.

В случаях позднего поступления в больницу больных с мигрирующей и флегмонозной рожой, принявшей характер сепсиса или септикопиемии, лечение стрептоцидом приводило к более вялому течению рожистого процесса и в некоторых случаях даже ликвидировало его, но больные все же погибали от

сепсиса (Киреев). О безуспешном лечении стрептоцидом больных запущенной рожей, осложненной септическими процессами, сообщают также Юркевич, Носов, Дубовская.

Лечение рожи стрептоцидом дало возможность уменьшить и длительность пребывания больного на койке по сравнению с другими методами лечения. Якобсон приводит в своей работе 2 таблицы, из которых видно, что средняя продолжительность лихорадочного периода эритематозной рожи у больных, не леченных стрептоцидом, равна 7,2 дня, у леченных стрептоцидом 1,2, при буллезной форме — продолжительность лихорадочного периода соответственно равна 8,2 и 1,8 дня. Сокращается и срок пребывания больного на койке, а именно — при эритематозной роже с 17,1 до 8,3 дня, при буллезной форме — с 22,6 дня до 16,8.

Все авторы, применявшие стрептоцид при роже, утверждают, что он является могущественным средством лечения рожистых процессов, давая наиболее постоянный и ясный лечебный эффект.

О хорошем лечебном действии пронтозиля при тяжелых септических ангинах сообщают Клее и Ремер. Данные авторы в течение 2 лет, благодаря систематическому и своевременному применению пронтозиля, ни разу не прибегали к перевязке яремной вены и не потеряли ни одного больного. Они же наблюдали хорошее терапевтическое действие пронтозиля при лечении перитонзиллярных абсцессов, перитонзиллярных тромбозов и лимфаденитов.

Дубовская, применяя стрептоцид у больных с острыми стрептококковыми ангинами, неизменно получала положительный лечебный эффект.

Гельштейн сообщает о хороших результатах лечения стрептоцидом острых лакунарных ангин, флегмонозных ларингитов, флегмон шеи, септических ангин.

При достаточной дозировке перелом в течение заболевания наступает с первого дня лечения, явно положительный эффект подтверждается ко 2—3-му дню лечения при наличии резкого улучшения общего самочувствия, снижения или падения температуры до нормы. Местные явления исчезают несколько медленнее. Стойкий результат обеспечивается достаточной длительностью лечения.

Хорошие результаты при острых тонзиллитах получил и Введенский, применявший стрептоцид в виде ингаляций теплого раствора.

Харитонов, применяя стрептоцид при тонзиллитах, наряду с прекрасным лечебным эффектом в одних случаях, в других — не получал такового, что зависит, по его мнению, от различия флоры, вызвавшей ангину.

При лечении 22 больных с острым эндокардитом, в 6 случаях, где эндокардит выявлялся вслед за ангиной, Гельштейн получил хороший результат; при endocarditis lenta и при ревматическом эндокардите лечение было безуспешным, хотя при ревматических формах эндокардита стрептоцид и давал субъективное улучшение.

Гельштейн считает, что лечебный эффект стрептоцида при эндокардитах выявляется в первые 1—2 дня лечения наступающим улучшением и тогда необходимо продолжать лечение не менее 15—20 дней; если изменений к улучшению не наступает в первые дни лечения, длительное применение стрептоцида теряет смысл.

Рекнагель видел хорошие результаты от пронтозиля при осложнениях после гриппа.

Случевский¹⁾, применявший стрептоцид у 10 больных с острым суставным ревматизмом, находит, что стрептоцид дает терапевтический эффект при данном заболевании. У больных на 2-й или 3-й день после назначения стрептоцида уменьшались боли и припухлость суставов, улучшалось общее самочувствие и несколько снижалась температура. Через 10—15 дней температура приходила к норме, боли и припухлость суставов совершенно исчезали.

Стрептоцид назначался по 0,6—3 раза в день и отменялся не ранее 10—12 дней после падения температуры, т. к. при раннем прекращении дачи его получалась вспышка болезни.

Случевский считает терапевтическое действие стрептоцида, при остром суставном ревматизме эффективнее действия салициловых препаратов.

Введенский из 10 случаев острого ревматического полиартрита, леченных стрептоцидом, отмечает хороший результат в 6 и отрицательный в 4, причем в

*) Каз. мед. журн., № 11, 1937 г.

последних одновременно имелись острый эндокардит и перикардит, Введенский эти случаи рассматривает как септические, — типа *endocarditis septica lenta*.

В противоположность сообщениям Случевского и отчасти Введенского, Дубовская, Харитонов, Гельштейн, Коган и Мелик сообщают об отрицательных результатах лечения стрептоцидом острого суставного ревматизма.

Куперман сообщает о благоприятном лечебном эффекте стрептоцида при скарлатине. После назначения стрептоцида при начальных септических явлениях скарлатины и при последующих септических осложнениях септического характера в большинстве случаев температура падала на другой день и через 2—3 дня становилась нормальной, улучшалось общее состояние, появлялся сон, аппетит. Одновременно улучшались местные явления (дифтерониды, лимфадениты, отиты).

Однако, раннее применение стрептоцида, прекрасно действующее на начальные септические явления скарлатины, не гарантировало от появления более поздних септических осложнений (лимфаденитов, отитов).

Куперман применял для лечения скарлатины и последующих осложнений септического характера стрептоцид у детей в возрасте от 1 года до 15 лет в дозе 0,1 в день на каждый год жизни.

Дети хорошо переносили стрептоцид, и только в одном случае наблюдалась рвота после приема его. Куперман подчеркивает, что стрептоцид надо принимать в течение 5—10 дней после наступившего улучшения, иначе могут наблюдаться обострения заболевания.

Коган и Мелик видели хорошие результаты от лечения стрептоцидом у 6 септических урологических больных с воспалением суставов, тромбозом и абсцессом легкого.

Об успешном лечении стрептоцидом абсцесса легкого сообщают Гельштейн и Хригонов.

Пребстинг наблюдал хороший терапевтический эффект от стрептоцида у больного с стрептококковой эмпиемой плевры после пневмонии, где после предварительной резекции было снова ухудшение, сопровождавшееся знобами.

Дубовская указывает на благоприятный результат лечения при септическом полиартрите.

Ивановский и Проталинская, исследовавшие кровь у 42 больных, леченных стрептоцидом, указывают на сравнительно раннее падение лейкоцитоза за счет, главным образом, нейтрофилов, наряду с этим имеет место незначительное увеличение моноцитов и появление эозинофилов.

Коган и Мелик отмечают, что замедление РОЭ и падение лейкоцитоза идут не параллельно падению температуры, а несколько задерживаются.

Все авторы сходятся на том, что необходима достаточная дозировка и длительность применения, т. к. заболевание переходит в скрытую форму, и раннее прекращение лечения может привести к рецидиву. Обычно дозой, достаточной для благоприятного эффекта, при назначении препарата внутрь считается 0,3—0,5×3 раза в день, внутривенно — 1/40% раствор по 20—25 см³ 1—2 раза ежедневно. О подкожном и внутримышечном введении имеются скудные указания (Дубовская, Меклер).

Большинство авторов считает внутривенные вливания более действительными, чем назначение внутрь. Лечение должно продолжаться и после падения температуры до нормы в течение нескольких дней.

В нескольких работах есть указания на излечение при стафилококковых заболеваниях Ферстер приводит случай благоприятного излечения стафилококкового сепсиса у десятимесячного ребенка, у которого все виды лечения, применявшиеся до этого, давали отрицательный результат, лишь протозиль, назначенный по 0,15 2 раза в день, дал полное выздоровление при падении температуры на 4-й день. У Штройса приводится интересный случай излечения 1 1/2-годовалого ребенка, страдавшего тяжелым стафилококковым сепсисом, сопровождавшимся множественными абсцессами с наличием стафилококка в крови.

При лечении стрептококкового сепсиса у больных в хирургической клинике хорошие результаты наблюдал Шранц, имевший на 60 случаев сепсиса только три летальных исхода (газовая флегмона, травма черепа с менингитом, эмболия после кесарского сечения). О случаях излечения сепсиса указывают в своих работах также Пребстинг, Коган и Мелик.

О результатах лечения пuerперальных заболеваний сообщают Фуне, Ансельм, Клее и Ремер, Кольбрук, Лей, Меклер, Бубличенко, Персианинов.

Фуге испробовал пронтозил в многих случаях сепсиса. Лечение проводилось путем внутривенных вливаний по 20 см³ 1/4% раствора ежедневно до 3 раз, и кроме того, внутрь по 0,3 до 6 таблеток в день. Падение температуры и прекращение знобов Фуге часто наблюдал даже после первой инъекции. Лечение было настолько успешным, что в клинике в первые 1 1/2 года не было смерти от сепсиса. Из 3 случаев, закончившихся смертью, в 1 случае имела место смешанная стрепто-стафилококковая инфекция, во 2-м — чистый стафилококковый сепсис и в 3 случае — *endocarditis lenta*. При лечении стафилококкового сепсиса тогда, когда еще не было метастазов, всегда получался хороший эффект.

Отдельные наблюдения о благоприятном лечении пронтозилом септических абортос сообщают Клее и Ремер, применявшие внутривенные вливания и одновременно внутрь по 0,8—0,9 в день. Ансельм наблюдал успешное лечение в 2 случаях стрептококкового сепсиса с одновременными местными процессами в параметрии. Пронтозил, назначенный внутривенно, дал быстрый эффект. Автор сообщает также о благоприятном лечении смешанной стрепто-стафилококковой инфекции и в 2 случаях чистой стафилококковой инфекции.

Кольбрук наблюдал 28 случаев родильной горячки, вызванной гемолитическим стрептококком.

Автор сообщает, что с применением пронтозила смертность при инфекции, вызванной гемолитическим стрептококком, упала с 21,4 до 4,7%. Он предлагает принимать пронтозил как избирательное средство при инфекции гемолитическим стрептококком.

Меклер ук зывает а успешное лечение стрептоцидом местных и общих пuerперальных заболеваний. При местных процессах температура начинает снижаться со 2-го дня лечения и быстро приходит к норме. Вязло текущие процессы стрептоцид переводит в стадию быстрого и активного выздоровления. В 4 случаях септицемии автор наблюдал благоприятный эффект лечения. Тяжелый случай молниеносного сепсиса закончился летально. Из 18 больных септикопиемией умерло 9, у остальных 9 выздоровление шло медленно и вяло. Автор считает, что лечение послеродовых заболеваний должно начинаться как можно раньше и продолжаться в течение нескольких дней после падения температуры до нормы.

Персианинов сообщает об очень хорошем действии стрептоцида при местных пuerперальных заболеваниях. Назначение стрептоцида сопровождалось резким улучшением общего состояния. Одновременно с падением температуры и улучшением объективных и субъективных признаков заболевания в крови наблюдалось резкое падение лейкоцитоза, уменьшение сдвига влево, увеличение лимфоцитов и моноцитов, а в дальнейшем появление и нарастание числа эозинофилов. Картина крови улучшается параллельно течению заболевания. РОЭ остается продолжительное время без изменения и только постепенно, при явных признаках выздоровления, дает сдвиг в сторону замедления.

Тяжелые случаи септической инфекции, по наблюдениям Персианинова, не поддаются воздействию стрептоцида, и одновременно с применением данного препарата необходимо назначать сыворотки и другие виды лечения.

Персианинов рекомендует применять стрептоцид для лечения как можно раньше и назначать внутрь по 0,3—0,5 до 3—5 раз в день, сообразуясь с тяжестью заболевания. В тяжелых случаях необходимо добавлять внутримышечное введение 1/4% раствора по 20—25 см³, ежедневно 1—2 раза, до наступления улучшения.

Применение стрептоцида следует прекращать не ранее 5—7 дней после падения температуры до нормы, снижения лейкоцитоза и исчезновения острых явлений заболевания. Ранняя отмена препарата может привести к обострению заболевания.

Персианинов, кроме лечебного действия проверил также и профилактическое действие стрептоцида, применив его у родильниц и иногда у рожениц, где течение родов возбуждало опасения в смысле последующей инфекции, особенно после акушерских операций. Стрептоцид был назначен в 7 случаях после ручного отделения последа, в 8 случаях — после других акушерских операций (щипцы, поворот, перфорация), в 5 случаях после затяжных и уличных родов и, наконец, в 1 случае после разрыва плодных оболочек во время лапаротомии, причем в гное из лопнувшей трубы был обнаружен стрептококк.

В 15 случаях Персианинов получил хорошие результаты — температура оста-

валась нормальной, и никаких изменений общего и местного характера он не мог отметить. В 5 случаях температура держалась 2—3 дня в пределах 37,5° и в 1 случае, после затяжных родов с ранним отхождением вод и последующих операций, наложения щипцов и ручного отделения последа, в послеродовом периоде имелись явления эндометрита.

Егер сообщает о наружном (местном) применении пронтозиля у 100 амбулаторных и 20 стационарных больных. Данный автор изготовлял из имеющихся в продаже таблеток насыщенный раствор основного пронтозиля (Prontosilbase) в равных частях алкоголя и ацетона. Получавшаяся жидкость имела коричневый цвет и, высыхая на коже, оставляла на ней коричневое окрашивание, весьма стойкое по отношению к воде.

Так как данный спирто-ацетоновый раствор на слизистых оболочках и местах, лишенных эпидермиса, вызывал жжение, хотя и быстро проходившее, Егер изготовил и водный раствор Prontosil solubile для применения на слизистых. В некоторых случаях к этому раствору добавлялось 10—20% глицерина. Кроме того, автор применял, как основной так и растворимый пронтозиль (Prontosilbase и Prontosil solubile) в виде 2,5, 10 и 20% мазей, причем он считает, что целебный оптимум находится между 5 и 10%.

Лечению подвергались различные местные заболевания кожи, а именно: загрязненные раны, ожоги, флегмоны, карбункулы, фурункулы, подмышечные абсцессы, маститы, дерматомикозы, экземы, псориаз, ангины и бели различной этиологии.

Лечение псориаза и экзем не увенчалось успехом, но при инфекционных заболеваниях кожи пронтозиль давал неизменный успех.

Панариции и фурункулы рассасывались или быстро созревали, и для вскрытия абсцесса достаточно было пинцета, причем на вскрытии обнаруживалась четкая демаркационная линия и пышные грануляции.

Подмышечные абсцессы, дававшие рецидивы в течение месяцев, излечивались после нескольких смазываний пронтозилем. Нередко рассасывались инфильтраты, которые, казалось бы, должны были размягчиться и подвергнуться вскрытию.

Подобная же картина наблюдалась и при лечении маститов.

Дерматомикозы, трихо-эпидермофитии быстро излечивались при смазывании раствором пронтозиля.

Кроме того, Егер, применявший водный раствор пронтозиля (Prontosil solubile) с добавлением 10—20% глицерина, получил изумительный эффект при лечении fluor albus. Не поддававшиеся терапии, годами длившиеся бели, в одном случае исчезли после однократного применения пронтозиля.

Хороший результат наблюдался при лечении загрязненных ран и ожогов.

Пронтозиль, применяемый наружно, действует только в месте применения, не предупреждая появления новых очагов по соседству.

Преимуществом наружного (местного) применения перед внутренним является возможность создания большей концентрации вещества на месте действия.

О хороших результатах местного применения пронтозиля при плохо и долго незаживающих абсцессах указывает в своей работе и Рекнагель.

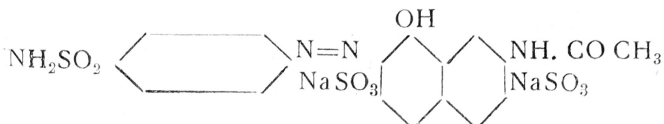
Таким образом, из всего вышеизложенного, мы видим, что пронтозиль или стрептоцид уже испытан при самых различных заболеваниях.

Прекрасное действие препарата при роже, септических ангинах, послеродовых заболеваниях и острой гнойной инфекции, хорошая переносимость его больными и отсутствие, в огромном большинстве случаев, побочных явлений говорят за то, что в новом препарате мы имеем весьма ценное терапевтическое средство.

Вскоре вслед за синтезом пронтозиля Домагк предложил новый антистрептококковый препарат — пронтозиль растворимый (Prontosil solubile).

У нас в СССР Максимов и Стрелкова в синтетической лаборатории Института экспериментальной физиологии и терапии синтезировали тождественный препарат под именем стрептоцида растворимого (Streptocid solubile), который вскоре будет выпущен для широкого употребления (Престинг).

Streptocid solubile так же, как и стрептоцид красный, о котором шла речь выше, относится к группе азокрасок, являясь производным нафталинового ряда и имеет следующую формулу:



Растворимый стрептоцид представляет собой темнокрасный, мелкокристаллический порошок, растворимый в воде до 10%, а при подогревании до 25%. Растворы данного препарата имеют темнокрасный цвет.

Проведенные испытания растворимого стрептоцида, пронтозила (Богданов) показывает хорошую переносимость препарата животными.

Домагк, Лонг и Блисс, Кольбрук, испытавшие новый препарат в опытах на животных при стрептококковой инфекции, сообщают о хороших результатах, проявившихся в удлинении жизни или выздоровлении зараженных и леченных животных, при одновременной гибели контрольных от стрептококкового сепсиса в первые 24 часа после заражения.

Кольбрук применял комбинированное назначение красного пронтозила внутрь и растворимого внутримышечно в 2,5% растворе при пuerперальной инфекции, вызванной гемолитическим стрептококком, и видел прекрасные результаты лечения. Хороший терапевтический эффект наблюдался при тяжелых послеродовых заболеваниях. Однако, на 64 случая лечения комбинированным введением красного и растворимого стрептоцида, Кольбрук имел 3 смертельных исхода, при чем в двух из них в крови обнаружен был гемолитический стрептококк. Автор назначал в сутки по 12 таблеток красного пронтозила по 0,3 и через каждые 8 часов вводил внутримышечно по 200 см³ 25% раствора растворимого пронтозила. Применение 2% раствора в некоторых случаях сопровождалось чувством общего недомогания, тошнотой и позывами к дефекации.

Лонг и Блисс применяли растворимый пронтозиль при различных стрептококковых заболеваниях (рожа, тонзилиты, перитонзилиты, сепсис, скарлатина и т. д.). Лечение проводилось путем интрамускулярных или подкожных инъекций 2,5% раствора в количестве до 120 см³ в день. На 70 случаев авторы имели 4 смерти: 3 больных с септициемией и angina Ludovici погибли после начала лечения через несколько часов, у 4-го больного—4-месячного ребенка, имел место стрептококковый перитонит.

Пребстинг, назначавшая внутрь растворимый стрептоцид при рожистых процессах по 0,3 3 раза в день, получила такой же разительный эффект, как и при лечении красным стрептоцидом: критическое падение температуры, резкое улучшение общего самочувствия больного и последующее исчезновение местных явлений.

В 9 случаях септической скарлатины с некротическими ангинами, при внутримышечном введении 4% раствора от 10 до 25 см³ в сутки, Пребстинг наблюдала литическое падение температуры, улучшение общего самочувствия больных и со 2—4-го дня лечения уменьшались некрозы в зеве. Однако лечение растворимым стрептоцидом не предохраняло от последующих септических осложнений (лимфадениты, отиты и т. д.).

Пребстинг наблюдала хороший результат от лечения растворимым стрептоцидом при протодном тифозном перитоните.

Кроме того, Пребстинг сообщает и о комбинированном применении растворимого и красного стрептоцида при некротических стрептококковых ангинах, буллезной роже (у роженицы, перенесшей в дальнейшем течении родов ручное отделение последа), сепсисе после выкидыша. Во всех этих случаях отмечен прекрасный результат, причем для лечения применялся растворимый стрептоцид в 4% растворе внутримышечно; в месте инъекций никаких изменений не наблюдалось.

По наблюдениям Пребстинг препарат после интрамускулярного введения начинает выделяться с мочей через 41½ минуты, что доказывает быструю всасываемость растворимого стрептоцида и дает возможность отказаться от внутривенных вливаний.

У 2 больных после внутримышечного введения 25 см³ 4% раствора растворимого стрептоцида наблюдался потрясающий озноб с повышением темпера-

туры. При длительном применении растворимого стрептоцида кожа и слизистые оболочки окрашиваются в розовый цвет. Наличие в моче патологических элементов (белка, крови, зернистых и гиалиновых цилиндров) не служит противопоказанием для назначения растворимого стрептоцида; даже, наоборот, — применение препарата ведет к изменению состава мочи в сторону улучшения (Пребстинг).

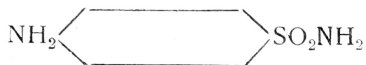
Пребстинг рекомендует применять растворимый стрептоцид внутримышечно в виде 4% раствора по 20–25 см³ 2 раза в сутки.

При разрешении вопроса о действующем начале красного и растворимого стрептоцида (пронтозиля) было установлено рядом испытаний, что активной действующей является пара-амидо-бензол-сульфимидная группа, при введении которой в чистом виде животным, с экспериментально вызванным стрептококковым сепсисом, получался терапевтический эффект.

Лонг и Блисс, путем эксперимента с веществом, обладающим сильными редуцирующими свойствами, доказали возможность превращения неактивного *in vitro* растворимого пронтозиля в активное бактерицидное соединение.

Пара-амидо-бензол-сульфимид, получивший название белого пронтозиля, по исследованиям английских авторов убивает стрептококков *in vitro* и *in vivo*, причем действие препарата *in vitro* находится в прямой зависимости от количества взятого препарата и числа микробных тел, подвергнутых его действию. В опытах *in vivo* белый пронтозиль действует профилактически слабее, а лечебно быстрее и надежнее, чем пронтозиль.

Белый пронтозиль представляет собой мелкокристаллический порошок белого цвета, растворимый до 0,8% и имеет следующую формулу:



Практически важным обстоятельством является получение бесцветных растворов и возможность приготовления их на физиологическом растворе поваренной соли (Пребстинг).

Согласно экспериментальным исследованиям Нитти и Бовэ белый пронтозиль, назначаемый кроликам даже по 5 г на 1 кг веса, не вызывает последующих токсических явлений. Данные авторы выявили и несомненное лечебно-профилактическое действие белого пронтозиля при стрептококковой септицемии у кроликов.

Кольбрук сообщает, что сыворотка больных, леченных белым пронтозилем, приобретает бактерицидные свойства по отношению к гемолитическому стрептококку.

Лонг и Блисс применяли с успехом белый пронтозиль в комбинации с красным и растворимым у 70 больных при различных стрептококковых заболеваниях.

Они рекомендуют применять растворимый пронтозиль в 2,5% растворе внутримышечно по 20 см³ до 6 раз в день, белый пронтозиль — давать внутрь в таблетках от 3,0 до 5,0 в сут и

При сочетании белого пронтозиля с растворимым, вводимым парентерально, доза последнего снижается до 20 см³ на каждый грамм прописанного белого пронтозиля. Вся суточная доза обоих препаратов вводится в 4 приема.

Белый пронтозиль подкожно употребляется в 0,8% растворе из расчета 100 см³ на каждые 16 кг веса больного, что примерно составит суточную дозу в 300 см³ раствора.

Лонг и Блисс, применявшие белый пронтозиль в некоторых случаях неделями, не отмечают побочных явлений, но иногда длительное применение белого пронтозиля в больших дозах вызывало лихорадку, исчезающую через 24 часа после отмены препарата.

Батл, Грей и Стефенсон обнаружили, что белый пронтозиль предохраняет мышей от экспериментально вызываемой менингококковой септицемии. Прум подтверждает, путем эксперимента, лечебное и профилактическое действие белого пронтозиля при менингококковой инфекции.

Швейткер, Гелион и Лонг наблюдали положительный терапевтический эффект при интраспинальном введении белого пронтозиля в 10 случаях менингита.

Ланг и Блисс рекомендуют вливание раствора белого пронтозиля в спинномозговой канал при менингитах в количестве 10–15 см³.

Батл экспериментально доказал лечебно-профилактическое действие белого

пронтозилия у мышей, зараженных тифозной и паратифозной палочкой и другими бактериями, хотя эффект здесь наблюдался в меньшей степени, чем при стрептококковой и менингококковой инфекции.

Фуллис и Борр рекомендуют, на основании своих наблюдений, белый пронтозил при пuerперальных заболеваниях. Они видели хорошие результаты от применения больших доз белого пронтозилия и не наблюдали при этом побочных явлений. Препарат назначался в основном внутрь около 10 таблеток по 0,3 ежедневно, в тяжелых случаях даже доводили назначение белого пронтозилия до 30 таблеток.

Пребстинг сообщает о благоприятном лечении белым стрептоцидом (пронтозилем) рожи. Кроме того, она наблюдала 2 случая общего перитонита, в которых с успехом применен был белый стрептоцид. В первом случае источником общего перитонита послужил острый воспалительный процесс в придатках матки. При пробной лапаротомии в брюшную полость, перед зашиванием ее, введено 40 см³ теплого 0,8% раствора белого стрептоцида. При посеве гноя из брюшной полости обнаружены разнообразные кокки. Послеоперационный период протекал гладко и на 10-й день после операции больная выписалась.

Во втором случае перитонит возник вследствие разрыва пиосальпинкса. При операции были удалены придатки и в брюшную полость влило 30 см³ 0,8% раствора белого стрептоцида. В последующие дни ежедневно 2 раза вводилось под кожу по 30 см³ раствора белого стрептоцида. На 4-й день после операции температура упала и при гладком течении послеоперационного периода наступило выздоровление.

Пребстинг, проделав ряд исследований по изучению всасываемости и выделению белого стрептоцида, пришла к следующим выводам:

1. Белый стрептоцид при подкожном введении его в физиологическом растворе в концентрации 0,8% начинает выделяться здоровыми почками через 5 минут. Максимальная концентрация препарата в моче получается по истечении 4—5 часов.

2. При вливании растворов белого стрептоцида в брюшную, а также в плевральную полость препарат обнаруживается в моче.

3. Белый стрептоцид проходит физиологические мембраны и барьеры, в частности гемато-энцефалический барьер, и легко может быть обнаружен в спинномозговой жидкости при введении препарата внутрь или подкожно.

4. Концентрация белого стрептоцида в спинномозговой жидкости в 10 раз меньше, чем в моче.

Наличие трех препаратов стрептоцида: красного, растворимого и белого, отличающихся друг от друга рядом свойств, дает возможность широко варьировать их применение.

Стрептоцид красный, завоевавший себе прочное место в лечении ряда стрептококковых заболеваний, хорошо назначать внутрь. В тех же случаях, когда при тяжелом течении заболевания необходимо ввести в организм сразу большое количество лекарственного вещества или при невозможности принимать препарат внутрь (рвота, бессознательное состояние и т. п.) преимущественно применяется стрептоцид растворимый.

Белый стрептоцид так же хорошо и быстро всасывается при подкожном введении, но учитывая то обстоятельство, что он вводится с большим количеством жидкости, его следует применять у больных, где необходимым является и одновременное подкожное вливание физиологического раствора.

Белый стрептоцид обладает и еще одним преимуществом перед красным и растворимым; его можно применять не только при стрептококковых инфекциях, но и при заболеваниях, вызванных менингококком, тифозной и паратифозной палочкой и др.

При лечении растворимым и белым стрептоцидом необходимо помнить, что при этом противопоказано назначение слабительных сернокислых и магнезиальных солей во избежание сульфогемоглобинемии.

Задачей дальнейших исследований является изучение механизма действия стрептоцида и особенно белого стрептоцида при разнообразных видах инфекции.

Литература: 1. Бубличенко, Ж. акуш. и гинек., № 8, 1937.—2. Гельштейн, Терлефт. архив, № 3, 1936.—3. Введенский, Врач. дело, № 8, 1937.—4. Дубовская, Сов. врач. ж., № 14, 1936.—5. Золотов, Сов. врач. ж., № 14, 1936.—6. Ива-

новский и Проталинская, Нов. хир. архив, № 9, 1936,—7. Коган и Мелик, Клини. медиц., № 12, 1937,—8. Киреев, Клинич. медиц., № 10—11, 1937,—9. Куперман, Врач. дело, № 8, 1937,—10. Лебедева, Ж. микроб., эпидем и иммунобиолог., т. XVIII, № 2, 1937,—11. Меклер, Ж. акуш. и гинек. № 7, 1936,—12. Мендельс, Сов. врач. ж., № 9, 1937,—13. Носов, Сов. врач. ж., № 19, 1937,—14. Пребстинг, Сов. хир., № 2, 1936,—15. Она же, Хирургия, № 9, 1937,—16. Смородинцев и Быченкова, Сов. врач. ж., № 8, 1937,—17. Соколов, Хирургия, № 4, 1937,—18. Стукен, Врач. дело, № 8, 1937,—19. Улезко-Строганова, Ж. акуш. и гинекол. № 8, 1937, 20. Харитонов, Врач. дело, № 8, 1937,—21. Юркевич, Клинич. медиц., № 6, 1937,—22. Якобсон, Сов. врач. ж., № 1, 1937,—23. Anselm, D. med. Woch., 1935, № 7,—24. Buttle, Gray a. Stephenson, Lancet, p. 1286—1290, 1936.—25. Colebrook a. Kenny, Lancet, 1936, I, 1279—1286.—26. Они же, Lancet, 1936, II, 1319—1322.—27. Domagk, D. med. Woch., 1935, № 7.—28. Он же, Angew. Chemie, 1935, № 42.—29. Discombe, Lancet, p. 626—627, 1937.—30. Fuge, D. med. Woch., 1935, № 42.—31. Foerster, Zbl. Haut u. Geschl. Kr., 1933, № 45.—32. Foulis a. Barr, Brit. med. J. Nr. 3973, 445—446, 1937.—33. Fuller, Lancet, p. 194—198, 1937.—34. Gmelin, Münch. med. Woch., 1935, № 6.—35. Gantenberg, D. med. Woch. 1935, № 7.—36. Imhäuser, Med. Klin., 1935, № 9.—37. Jaeger, D. med. Woch., 1936, № 45 (реферат Сов. врач. ж., 1937 г., № 12).—38. Klee u. Römer, D. med. Woch., 1935, № 7.—39. Levaditi et Vaisman, Pres. medical., 1935, № 103.—40. Они же, Compt. rend. Acad. d. sc. 200, 1935.—41. Ley, Münch. med. Woch., 1936 II, 1092—1094.—42. Long a. Bliss, Journ. Amer. med. ass., v. CVIII, p. 32—37 1937.—43. Они же, Arch. of surg., v. XXXIV, p. 351—359, 1937.—44. Meyer-Heine et Huguenin, Pres. med., 1935, № 23.—45. Marschall a. Others, Journ. Amer. med. ass., v. CVIII, p. 953—957, 1937.—46. Nitti, Bovet, Compt. rend. Soc. de Biol., 1935, № 119.—47. Nitti, Bovet, Depierre, Compt. rend. Soc. de Biol., 124; 16—18, 1937.—48. Paton a. Saton, Lancet, p. 1159—1162, 1937.—49. Proom, Lancet, p. 16—18, 1937.—50. Recknagel, Münch. med. Woch., 1935, № 18.—51. Schranz, Münch. med. Woch., 1935, № 11.—52. Schreus, D. med. Woch., 1935, № 7.—53. Scherber, Wien. med. Woch., 1935, 85.—54. Schneider, Zbl. Gynäk., 136, 1832—1833.—55. Schwentker, Gelmann a. Long, Journ. Amer. med. ass., v. CVIII, p. 1407—1408, 1937.—56. Trefouel, Nitti, Bovet, Ann. Inst. Pasteur 58, 30—47, jan. 1937.—57. Vermelin et Hartemann, Bull. Soc. d'obstetr., № 2, 1936.

Защита диссертации.

В публичном заседании Совета Казанского государственного медицинского института 23 июня 1938 года Ойвин И. А. защищал работу „Окислительно-восстановительный потенциал крови в физиологии и патологии“ в качестве диссертации на степень доктора медицинских наук. Определяемый в биологической среде окислительно-восстановительный потенциал (ЕН) далек от истинного ЕН. Обусловлено это наличием кислорода в среде и присутствием веществ, не всегда дающих обратимые продукты окислоредукции. Однако, измеряемый в биологической среде условный окислительно-восстановительный потенциал определяет все же направление окислоредукционных процессов. Поэтому измерения его могут иметь теоретическое и практическое значение.

Для крови наиболее применим электрометрический метод измерения ЕН. При измерениях ЕН в токе крови определяется суммарный потенциал крови, стенки сосуда и тех тканей, которые находятся в контакте с электродом (кожа, подкожная клетчатка и т. д.).

Измерения ЕН крови в открытом сосуде приводят к ошибочным результатам, т. к. величина потенциала в известных пределах зависит от содержания кислорода в крови.

Для измерения ЕН крови лучшим является предложенный автором и Кавецким Н. Е. в 1932 г. метод измерения в крови при сохраненном газовом составе (под маслом или в шприце-электроде). Измерения могут вестись в оксалатной или цитратной крови.

Потенциал крови выше потенциала плазмы. Сыворотка занимает среднее место. При исследовании ЕН у людей в возрасте от 15 до 50 и больше лет нельзя было констатировать возрастные отличия. Не сказывается влияния пола.