

Гистологическое исследование: эндометрий полости тела матки изменен как при беременности. В области перешейка и канала шейки матки на внутренней стенке остатки плацентарной ткани.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление операционной раны первичным натяжением. Выписана в удовлетворительном состоянии на пятнадцатые сутки.

Поступила 25 февраля 1964 г.

О Б З О Р

ПЕРСПЕКТИВЫ АНТИБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Канд. мед. наук Ю. Л. Милевская

(Москва)

По мере накопления опыта возникают все новые и новые проблемы антибиотикотерапии; к ним относятся: 1) совершенствование и освобождение от побочных явлений старых, испытанных антибиотиков; 2) создание новых, качественно отличных препаратов; 3) разработка условий и средств, повышающих лечебный эффект антибиотиков.

1. Совершенствование уже известных антибиотиков. Особое внимание уделяется совершенствованию антибиотиков пенициллинового ряда, поскольку с ценными свойствами они обладают и рядом дефектов; так пенициллин нестойк и быстро разрушается в кислой среде (что исключает его пероральное применение), спектр действия его ограничен грамположительной флорой, и, наконец, он разрушается ферментом пенициллиназой, продуцируемой некоторыми штаммами стафилококков, что способствует возникновению устойчивости к нему микроорганизмов.

Исследования последних лет направлены на создание новых пенициллинов, освобожденных от этих дефектов.

Особый интерес в этом плане представляют новые полусинтетические пенициллины. В течение 20 лет единственным источником получения пенициллинов являлся биосинтез на основе использования культур гриба. Но химикам удалось не только расширять строение многих антибиотиков, но и разработать методы их получения синтетическим путем, более дешевым и менее трудоемким, чем биосинтез. Целенаправленное получение пенициллинов, обладающих заданными свойствами, стало возможным только после открытия 6-аминопенициллановой кислоты. Появилась перспектива создания самых разнообразных пенициллинов, так как были установлены и расшифрованы взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью различных пенициллинов. С 1959 г. (когда Bathelot и сотр. открыл 6-аминопенициллановую кислоту) были созданы тысячи полусинтетических пенициллинов с различными свойствами. Многие из них обладают таким преимуществом, как устойчивость в кислой среде и к пенициллиназе. Это селбенин (метициллин), простафлин (оксидиллин), орбенин, броксил и др. Один из полусинтетических пенициллинов — ампициллин обладает спектром тетрациклина, то есть эффективен при инфекциях, вызванных не только грамположительной, но и грамотрицательной флорой. Как показали экспериментальные и клинические испытания, полусинтетические пенициллины обладают большими преимуществами и высокой эффективностью.

Однако это не означает, что биосинтетические пенициллины должны быть изъяты из медицинской практики. В настоящее время они улучшаются и совершенствуются в двух основных направлениях — изыскиваются возможности пролонгирования их действия и освобождения их от аллергизирующих свойств.

Создание дюрантных препаратов пенициллина (бициллинов) позволяет сократить количество суточных инъекций и удлинить интервалы между ними. Широко известность и признание в профилактике ревматизма получили бициллины (1, 2, 3), созданные из комбинаций обычного пенициллина и новокаиновой соли его. Такая комбинация дает возможность получения высокой концентрации за счет обычного пенициллина, а затем поддерживать достаточный уровень в крови постепенным рассасыванием медленно растворяющегося препарата пенициллина (новокаиновой соли, бензилпенициллина, дибензилэтилендиамина и пр.). Большого внимания заслуживает последний из препаратов пролонгированного действия — бициллин-5 (1 200 000 ед. бициллина и 300 000 ед. новокаиновой соли), обеспечивающий терапевтическую концентрацию на протяжении 30 дней. Это свойство особенно ценно для больных ревматизмом, так как позволяет ограничиться 1 инъекцией в 3—4 недели.

Высокая аллергизирующая способность пенициллина является его большим недостатком и требует от клиницистов особой бдительности. Поэтому большой интерес представляет неаллергенный пенициллин — алмециллин, обладающий всеми достоин-

ствами пенициллина, но освобожденный от аллергического воздействия. Апробация этого препарата во многих клиниках подтвердила его высокие качества. Дозы и метод введения не отличаются от обычного пенициллина.

На втором месте после пенициллина по массовости применения стоит стрептомицин. Он завоевал прочное место не только во фтизиатрической практике, но и терапии, хирургии, офтальмологии и пр. Однако при всех своих высоких терапевтических достоинствах стрептомицин обладает очень серьезными недостатками. К ним относятся высокая токсичность для VIII пары черепномозговых нервов, поражение вестибулярного аппарата и почек. Это специфические токсические свойства стрептомицина, и количество осложнений возрастает параллельно повышению дозы и продолжительности лечения. Поэтому при лечении туберкулеза осложнения на первых этапах применения стрептомицина возникали достаточно часто. Кроме того, по мере расширения применения стрептомицина микобактерии туберкулеза получили способность образовывать устойчивые формы.

Все это побуждало к поискам менее токсичных форм и соединений стрептомицина. Уменьшение токсичности было достигнуто добавлением к дигидрострептомицину пантотеновой кислоты. Новый препарат — пантомицин обладает тем же спектром действия, что и стрептомицин, назначается по 250 000 ед. два раза в сутки, но значительно менее токсичен. Такими же качествами обладают дигидрострептомицин — аскорбинат и салозид стрептомицина.

Добавление к стрептомицину ПАСК (стрептомицина 0,5 + ПАСК 0,4) позволило получить новый препарат — пассомицин (стрептомицинпасскат), уменьшающий число устойчивых микобактерий. Пассомицин дает более высокую концентрацию в крови, чем стрептомицин, что облегчает проникновение его в очаги хронического воспаления. Способ введения тот же, что и у стрептомицина.

Совершенствуются и антибиотики широкого спектра группы тетрациклинов. Их большая терапевтическая активность и удобство применения (per os) послужили причиной широкого внедрения в медицинскую практику. Однако быстрое выведение их из организма требует для поддержания эффективной концентрации частого введения с малыми интервалами (5—6 раз в сутки). Естественной потребностью клиницистов было получение препаратов пролонгированного действия. В настоящее время получены и апробированы 2 дурантных препарата: дибиомицин и дитетрациклин. Установлено, что дибиомицин и дитетрациклин при парентеральном, пероральном и местном (при трахоме) применении обладают значительно пролонгированным действием в организме. Большой интерес представляет и тот факт, что эти препараты оказываются эффективными при некоторых вирусных заболеваниях: при орнитозах, при трахоме. Результаты применения дибиомицина и дитетрациклина при этих заболеваниях значительно превосходят по эффективности хлортетрациклин и тетрациклин. Возможность при лечении трахомы дибиомицином вводить его 1 раз в 48 часов особенно важна для сельских местностей.

Таким образом, усовершенствование давно известных и апробированных антибиотиков настолько улучшает их качества, что открывает новые возможности в лечении различных бактериальных и вирусных инфекций. В этом плане представляет интерес изучение применения комбинированных препаратов при профилактике и лечении особо опасных инфекций: чумы и холеры. Несмотря на то, что они в Советском Союзе ликвидированы, в связи с наличием очагов этих инфекций за рубежом у нас проводятся интенсивные экспериментальные работы по борьбе с ними. Особенно результативны в этом направлении работы З. В. Ермольевой с сотр. Они показали эффективность комбинации стрептомицина с хлортетрациклином для профилактики и лечения чумы. Действие этих антибиотиков носит явно синергидный характер.

2. Новые антибиотики. Перед создателями новых антибиотиков ставятся, в первую очередь, следующие задачи: получение антибиотиков, длительно действующих, обладающих высокой антимикробной активностью, лишенных побочных свойств и не вызывающих осложнений.

За последние годы антибактериальная терапия обогатилась рядом ценных препаратов, приближающихся к этим требованиям. Наиболее перспективны из них следующие.

Эритромицин обладает спектром, близким к пенициллину. Его большим преимуществом является подавление роста устойчивых к пенициллину стафилококков. Он чрезвычайно удобен для применения, так как выпускается в таблетках, почти не дает побочных явлений, не обладает аллергизирующей способностью. Все эти свойства эритромицина обеспечили ему симпатии и широкое признание клиницистов. Однако мнение большинства специалистов сводится к тому, что эритромицин следует оставить в группе антибиотиков резерва, то есть назначать его следует в ограниченных случаях только там, где пенициллин оказывается неэффективным. Такая группа антибиотиков резерва необходима в связи с высокой адаптационной способностью к каждому антибиотику ряда микроорганизмов, в первую очередь — стафилококков.

Олеандомицин отличается очень высокой антибактериальной активностью при минимальной токсичности, обладает спектром, близким к эритромицину. При введении внутрь всасывается лучше эритромицина. Как и последний, подавляет флору, устойчивую к пенициллину. Поэтому также должен относиться к группе антибиотического резерва.

Олеотетрин (сигмамидин) получен при комбинации олеандомицина ($1/3$) и тетрациклина ($2/3$). Это сочетание значительно повысило терапевтические свойства исходных препаратов. Олеандомицин практически лишен токсических свойств при чрезвычайно высокой терапевтической эффективности. Особенно ценным является его свойство подавлять септическую флору (стрептококк, стафилококк), высокая активность при холангитах, перитонитах и пр. Апробированный рядом клиник, в том числе и нашей (III кафедра терапии ЦИУ, руководимая действительным членом АМН СССР И. А. Кассирским), олеотетрин получил самую высокую оценку. Препарат назначается только при достаточных показаниях как антибиотик резерва.

Ристомидин угнетает развитие грамположительных микробов, наиболее чувствительны к его действию пневмококки, стафилококки, зеленеющий и гемолитический стрептококки. Особенностью ристомидина является его высокая активность в отношении многих анаэробных бактерий. Важным свойством ристомидина оказалась способность подавлять флору, устойчивую к стрептомицину, пенициллину, тетрациклину и левомицетину. Клинические испытания ристомидина показали, что он обладает высокой эффективностью при лечении септических эндокардитов, сепсисов и пневмоний, не поддающихся другим антибиотикам. Хорошие результаты были получены при лечении менингитов и перитонитов у детей. Однако терапия ристомидином требует особого опыта. Это объясняется его токсическими свойствами, проявляющимися в виде рвоты, нарушения функций почек и пр., что связано со способностью его накапливаться в тканях. Дефектом является и необходимость внутривенного его введения (от 2 до 4 раз в сутки).

Циклосерин — новый противотуберкулезный препарат. Отличительным свойством этого препарата является его особый тропизм к микобактериям туберкулеза и действие на некоторые звенья обмена микробной клетки, отличные от обменных процессов животных организмов.

Антибиотики неомидинового комплекса (неомицин, колимицин, мицерин, фрамицин и др.) близки между собой как по химическому строению, так и по биологическим свойствам. Они обладают способностью подавлять рост грамположительных, грамотрицательных и кислотоустойчивых бактерий и эффективны при бактериальных осложнениях, вызванных синегнойной палочкой и протеем. Интересной особенностью неомицина, близко примыкающего к этой группе, является его высокая активность в отношении простейших: дизентерийных амёб, трихомонад и лейшманий. Антибиотики этой группы имеют много общего и в действии на макроорганизм: при длительном применении поражают VIII пару черепномозговых нервов, вызывают вестибулярные расстройства и нарушают функцию почек. Поэтому их применение ограничено и требует от клиницистов специального опыта. Сходство вызываемых ими токсических реакций со стрептомициновыми интоксикациями полностью исключает комбинированное применение этих двух групп препаратов из-за суммации их токсического действия. Свойства неомициновых препаратов с успехом используются для стерилизации желудочно-кишечного тракта перед оперативными вмешательствами.

Противоопухолевые антибиотики. В настоящее время испытывается ряд препаратов: аурантин, оливомидин, антибиотик 2703, митомидин и актиномицин. Эти антибиотики являются ингибиторами аминокислот. Экспериментальные испытания показали, что антибиотики имеют, как правило, ограниченный противоопухолевый спектр и пока могут принести пользу лишь при небольшом количестве злокачественных опухолей. Клинический опыт подтверждает целесообразность использования этих противоопухолевых антибиотиков в комбинации с другими средствами (лучевая терапия, алкилирующие препараты, антимаболиты).

Полученные результаты позволяют надеяться, что противоопухолевые антибиотики могут оказаться перспективными для предупреждения рецидивов и метастазов после радикальных операций.

Противовирусные антибиотики. Первым препаратом, обладающим специфическим действием на вирусы, является интерферон, выделенный Айзексом. Действие интерферона неспецифично, механизм его до конца не выяснен. Установлено, что он проникает в вирусную клетку и прочно с ней связывается, задерживая репликацию вируса. Известно, что он задерживает синтез вирусной нуклеиновой кислоты или вирусного протеина.

В настоящее время получены и испытаны интерфероны против различных вирусов: гриппа типа А и А₂, кори, полиомиелита и др. Интерфероны оказались активными в отношении вируса некоторых опухолей (вируса саркомы Рауса).

Большинство зарубежных и отечественных (З. В. Ермолева) исследователей придают очень большое значение изысканиям и усовершенствованию интерферонов в борьбе с вирусной инфекцией.

3. Пути повышения эффективности антибиотиков. Созданием самых эффективных и разнообразных антибиотиков не исчерпывается проблема борьбы с бактериальными заболеваниями, так как общее состояние больного в конечном счете решает вопрос успеха терапии. У тяжелого истощенного больного применение самых эффективных антибиотиков может быть безрезультатным, так как тяжелые расстройства белкового, витаминного, углеводного, жирового, водного и минерального обмена оказываются необратимыми, если даже подавленная антибиотиками инфекция отступает на второй план. Полноценное питание, обеспечивающее организм больного

всеми необходимыми ингредиентами (белками, витаминами и проч.), является важнейшим условием успеха антибиотической терапии. В эксперименте и при клинических испытаниях показано, что активность пенициллина возрастает при добавлении аскорбиновой кислоты, рибофлавина и никотинамида. Такая комбинация вызывает торможение роста стафилококков при более низких концентрациях пенициллина, чем в контрольных опытах без витаминов (Далила и Фриден, Е. А. Говорович, И. Г. Руфанов).

Поскольку компенсаторно-защитные силы организма больного играют в борьбе с инфекцией столь большую роль, особое внимание уделяется препаратам, стимулирующим неспецифическую резистентность. Особую роль в процессе стимуляции приписывают препаратам микробных полисахаридов, в частности ацетоксану и продигиозану.

Повышение лечебного действия антибиотиков, наступающее под влиянием полисахаридных комплексов, приписывается влиянию последних на ретикулогистоцитарную систему и систему гипофиз — кора надпочечников. В эксперименте показано, что ацетоксан и продигиозан при парентеральном введении, не оказывая (в отличие от антибиотиков) непосредственного действия на микрофлору, эффективно стимулируют защитные системы организма (А. И. Брауде, Г. Е. Вайсберг). Они вызывают сложную реакцию организма: изменяют реактивность гормональных адаптационных приспособлений, оказывают противоэкзудативное действие, нормализуют нарушенную проницаемость сосудов, повышают опсонизирующую способность сывотки крови и фагоцитарную активность и пр. Как видно, действие полисахаридных комплексов весьма многогранно и поэтому оно может быть использовано для усиления эффекта антибиотической терапии.

Эффективность антибиотиков возрастает при соблюдении правильной и рациональной тактики антибиотической терапии. Последняя во всех случаях должна соответствовать тяжести заболевания, то есть лишь тяжелые заболевания требуют длительной и массивной терапии, создания высоких терапевтических концентраций антибиотика в крови. Следует помнить о целесообразности комбинированного применения антибиотиков, так как неоспоримо доказано, что эффективность антибиотиков при их сочетанном применении значительно повышается. Не следует в повседневной практике переоценивать проблему резистентности микробов. Последняя развивается в результате несистемного лечения, массового применения антибиотиков, особенно в малых дозах. Не следует также на основании отсутствия клинического эффекта в тяжелых случаях инфекций и микробных заболеваний (сепсис, холангит, мигрирующая пневмония) в первые дни или даже неделю лечения делать поспешные выводы о неэффективности антибиотика и менять препараты один за другим. Следует сначала повысить дозу и добавить антибиотик другой группы. Только при неэффективности этого требуется применение новых (резервных) антибиотиков.

Поступила 12 марта 1964 г.

ГИГИЕНА И САНИТАРИЯ

К СРАВНИТЕЛЬНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ МЕТОДОВ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВОДЫ ПО ДАННЫМ ОБСЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ г. КАЗАНИ

Канд. мед. наук С. И. Третьякова

Кафедра гигиены (зав. — доц. Л. Н. Крепкогорский) Казанского ГИДУВа
им. В. И. Ленина

Сравнительной оценкой стандартных методов бактериологического исследования воды занимались многие авторы: Н. Д. Рутштейн (1952), Л. Е. Корш (1953), М. Г. Киченко (1955), Н. Д. Курочкин (1955) и другие. Все они в своих работах указывают на большую чувствительность двухфазного бродильного метода по сравнению с методом мембранных фильтров, отмечают его простоту и наглядность. Достоверность определений степени фекального загрязнения, полученных методом мембранных фильтров, по данным Л. Е. Корша (1953), в значительной степени зависит от качества мембранных фильтров и от физических свойств воды. При работе с фильтрами, которые автор оценивает как доброкачественные, были получены тем и другим методом близкие результаты.

Работа по сравнительной характеристике стандартных методов бактериологического исследования воды проводилась нами в 1960 и 1962 гг. Всего было исследовано (254 анализа) 127 проб воды: р. Казанки — 74 пробы, оз. Кабан — 45,