

Ц-р мед. наук В. Е. ДЕМБСКАЯ

О механизме действия стрептоцида¹⁾

Из лаборатории экспериментальной гонореи при ЛенДВИ (директор проф. Горбовицкий, научн. руков. проф. Подвысоцкая)

Вопрос об осуществлении химиотерапии, т. е. применении с лечебной целью таких препаратов, которые, не повреждая клеток макроорганизма, избирательно действовали бы на возбудителя болезни, с давних пор интересует крупнейших деятелей науки. Первым химиотерапевтическим средством был хинин, эмпирически примененный для лечения болотной лихорадки еще первобытными жителями Перу. Творцом научной, теоретически обоснованной химиотерапии был Пауль Эрлих. Он обратил внимание на то взаимоотношение, которое существует между распределением лекарственного вещества в организме и его фармакологическим действием. Чтобы наглядно в этом убедиться, он решил воспользоваться красками, представляющими собой углеводные соединения ароматического ряда. Они обладают свойством не только иметь определенный цвет, но, будучи растворенными, передавать его тканевым элементам. Эрлих стал проводить витальную окраску различными красящими веществами и следил за тем, как они отлагались в различных областях организма. Он предположил, что в молекуле живой клетки имеются атомные группировки, обладающие способностью определенным образом реагировать на гаптофорную группу краски. Исходя из этого Эрлих стал сознательно и планомерно синтезировать химические вещества, имеющие способность связываться с разного рода паразитами. В процессе его целеустремленной работы возникли такие химиотерапевтические вещества, как сальварсан и другие препараты мышьяка, обнаружившие такое исключительное терапевтическое действие на заболевания, вызываемые спирохетами. Теоретически и практически это было большим достижением, большой победой человеческого ума над природой.

Однако до сих пор дело шло только о плазмодиях и спирохетах; бактерии и фильтрующиеся вирусы, как более стойкие образования, еще не поддавались химиотерапии.

В 1932 г. химики Митш и Кларер синтетически сконструировали краску темнооранжевого цвета. Это было сложное вещество с двумя бензольными ядрами 4—сульфамидо—2:4—диаминоазобензен гидрохлорид. В 1935 г. Домагк стал испытывать по методу Эрлиха различные краски на их способность к витальному окрашиванию. Заразив белых мышей 10-кратной минимально летальной дозой пиогенного стрептококка, он стал давать им вышеупомянутую новую краску, которую он впоследствии назвал пронтозил, в количестве $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{50}$

¹⁾ Лекция, прочитанная на декаднике Лен. инст. усов. врачей им. Кирова 4/1 1939 г.

части максимально переносимой дозы. Мыши выжили. Опыты Домгака были подтверждены другими авторами. Во Франции их проверили Левадитти и Вайсман, а также Нитти и Бовэ, в Англии Коллебрук и Кенни.

Французские врачи, работавшие в лаборатории проф. Фурно в Париже, супруги Трефусль, Нитти и Бовэ, анализируя сложную формулу пронтозила, пришли к убеждению, что терапевтическая активность его заключается в той части молекулы, которая слагается из сульфамидной группы, связанной с одним из бензольных ядер. Они предположили, что сульфамидо-хризоидин (пронтозил) расщепляется в организме на месте своей двойной связи. Они химически разложили пронтозил и стали испытывать одну из получившихся частей пара-амино бензен сульфамид, назвав его 1162 Ф или сульфаниламид. В дальнейшем Фуллер доказал, что сульфаниламид действительно образуется в организме из пронтозила. У нормальных мышей $\frac{1}{4}$ принятого пронтозила выделялась в виде сульфаниламида, у зараженных стрептококками—почти половина. Лонг и Блисс высказали предположение, что сами стрептококки способствуют редукции пронтозила в сульфаниламид.

Сульфаниламид оказался препаратом весьма эффективным с широким диапазоном действия. Он оказывал влияние не только на кокковые формы: стрепто-стафило-менинго-пневмо и гонококки, но и на бактерии группы кишечной палочки, на спорообразующие анаэробы, как клостридиум Велшии, бруцелла абортус, на рикетсиаподобные формы—возбудителя ундулирующей лихорадки и трахомы, на фильтрующийся вирус афт и гингивальной гранулемы.

Любопытно отметить, что при таком обширном охвате различных микробных форм, он порой оказывался совсем не действенным при некоторых разновидностях одной и той же группы; так, оказывая весьма ярко выраженное действие на пиогенного стрептококка А, он абсолютно не влиял на стрептококка фекального; то же было отмечено и по отношению к различным штаммам пневмококка.

При гонорее сульфаниламид был впервые применен во Франции Дюрелем, в Англии Деес и Колстом, за ними последовали многие другие, и в периодических изданиях стали появляться многочисленные сообщения о благоприятном действии нового препарата на гонорейный процесс.

Была признана необычайная эффективность нового препарата как на острую, так и на хроническую гонорею у мужчин и женщин. В большом проценте случаев он приводил к излечению один, безо всяких вспомогательных мероприятий. Кокинис и Мак Эллиот подчеркивают тот факт, что для выявления благоприятного действия сульфаниламида надо, чтобы от начала заболевания прошло некоторое время, дающее возможность организму выработать специфические антитела. В некоторых случаях они считают полезным сочетание сульфаниламида с вакциной.

На ряду с легко поддающимися лечению был отмечен некоторый процент рефрактерных к сульфаниламиду случаев.

Было зарегистрировано не мало (50—70%) и побочных токсических явлений. Некоторые из них носят чисто субъективный характер, как тошнота, головная боль, спутанность мыслей, другие выявляются объективными признаками как ацидоз, синюха, повышение температуры, сыпи. Есть и очень тяжелые осложнения; так, Буки приводит

описание неврита глазного нерва, другие авторы—случаи острой гемолитической желтухи, в литературе собрано 15 случаев смертельного агранулоцитоза. В Нью-Йорке зарегистрирован 61 случай смерти, наступившей за короткий промежуток времени после приема элексира Месседжила, где к сульфаниламиду были прибавлены для вкуса и запаха различные ароматические вещества.

В нашем Союзе химики Рубцов и Магидсон сконструировали препарат по формуле французского сульфаниламида 1162Ф и назвали его стрептоцид. Стрептоцид не сразу был отдан в аптеки для продажи. Наркомздрав сначала распределил его между научно-исследовательскими институтами и ведущими клиниками для детального теоретического и практического изучения.

После полугодовой работы все участники этого комплексного труда собрались в Москву на конференцию, устроенную ОГВИ 15—17/IX 1938 года. На конференции всего было заслушано 36 докладов. На основании более 1000 хорошо разобранных случаев проф. Фронштейн так резюмировал общий вывод: 30% больных с острой гонореей излечиваются одним белым стрептоцидом в 10—14 дней, 60% излечиваются стрептоцидом в сочетании с местными процедурами в срок от 20 до 22 дней и только 10% не поддаются влиянию стрептоцида. Стрептоцид действует и профилактически, предотвращая в большинстве случаев дальнейшее распространение процесса и развитие осложнений. Среди больных 1-й группы вовсе не наблюдалось осложнений, среди второй (с местным промыванием) их было 20%, но осложнения носили исключительно легкий характер, был зарегистрирован только один случай эпидидимита и один случай простатита, все же остальные относились к заболеванию мелких уретральных железок. Стрептоцид сократил срок лечения в 2—3 раза сравнительно со сроками лечения другими средствами. В конечном итоге стрептоцид был признан ведущим средством при лечении гонореи и было вынесено решение предоставить его диспансерам, амбулаториям и сельским участкам. Однако стрептоцид был признан сильнодействующим медикаментом, применение которого требует внимательного контроля со стороны врача.

Побочных токсических явлений от стрептоцида у нас наблюдалось значительно меньше, чем в Зап. Европе и Америке. Это происходит конечно от того, что у нас в Союзе имеется в корне иное отношение к живой человеческой личности, чем в капиталистических странах. У нас на первом плане стоит забота о человеке, о поддержании его здоровья и продлении его жизни, в капиталистических же странах решающую роль играет конкуренция, реклама и большое стремление к личной наживе.

Теперь перейдем к краткому рассмотрению тех работ, которые имеют целью выяснить теоретическое обоснование действия стрептоцида.

Маршалл, Кутинг и Эмерсон выработали метод определения сульфаниламида в жидкостях организма. Имея в виду, что сульфаниламид есть расщепленная краска, они подвергали ее диазотированию и вновь получали исходный цвет. При помощи колориметрического сравнения с эталонными штандартами определялось выделяющееся количество сульфаниламида. Повторно определяя количество этого препарата в циркулирующей крови они показали, что сульфаниламид быстро всасывается из желудочно-кишечного канала и входит в общий круг

кровообращения с такой же быстротой, как и после подкожного впрыскивания. Максимальная его концентрация в крови наступает через 3 часа после введения, затем она постепенно начинает падать и через 24 часа доходит до нуля. Из этого видно, что после разовой дозы полная терапевтическая активность продолжает проявляться в течение 4—6 часов. Это длительное пребывание медикамента в крови является одним из весьма важных факторов, обеспечивающих эффективность лечения. Мы знаем что другие химиотерапевтические вещества, например препараты акридина, настолько быстро уносятся из организма, что представляется невозможным поддерживать их нужную концентрацию в крови. Маршалл и его сотрудники показали, что длительное пребывание сульфаниламида в крови обуславливается тем, что из гломерулярного фильтрата сульфаниламид вновь всасывается извитыми канальцами почек в количестве 70—80%. Авторы определяли присутствие сульфаниламида в различных органах и нашли, что он распределяется по организму сравнительно равномерно, за исключением костей и жира, где он отлагается в значительно меньшей концентрации. Они обнаружили сульфаниламид в плевральных и перитонеальных экссудатах, в панкреатическом соке и спинномозговой жидкости.

Стюарт и его сотрудники показали, что до 93% сульфаниламида выделяется мочей в свободном виде и в виде ацетилсульфаниламида. В кале, даже при профузном поносе, удается обнаружить лишь ничтожные следы его. При комнатной температуре сульфаниламид растворяется в пропорции 0,8%, в организме его растворимость повышается до 1,1%. При неблагоприятных условиях и чрезмерно повышенной концентрации, он может привести к образованию мочевых конкрементов. Количество выводимого мочей сульфаниламида зависит не от уровня его в крови, а от диуреза. Этим можно воспользоваться при наступлении токсических явлений, давая большим количеством жидкости. Адэр, Гесселтин и Хэг определяли сульфаниламид у женщин в слизи цервикального канала, в менструальной крови и грудном молоке. В выделениях маточной шейки оказались лишь ничтожные следы его, в менструальной крови его концентрация такая же, как в циркулирующей крови. В молоке же концентрация сульфаниламида была выше, чем в крови через 4 часа после разового приема сульфаниламида. В дальнейшем сульфаниламид продолжал выделяться с молоком даже в то время, как в крови его следы стали уже едва уловимыми.

Токсичность сульфаниламида изучали на животных Буттл и его сотрудники, Розенталь, Чен, Галперн и Мейер и др. Наиболее же систематические опыты в этом направлении принадлежат Маршалл, Куттигу и Эммерсону. Эти авторы отметили, что чем меньше животное, тем больше толерантности оно проявляет по отношению к сульфаниамиду. Так, для мышей летальной дозой является 5,0 на 1 кг, для крыс 4,0, для кроликов 2,5, для собак 1—1,5.

При остром отравлении сульфаниамидом ранние симптомы напоминали те, что бывают при интоксикации этиловым алкоголем, поздние—те, что наблюдаются при декортикации мозга. Определение рН обнаружило значительное повышение щелочности мочи и возрастающий ацидоз крови. Авторы полагают, что это происходит вследствие недостаточной реабсорбции бикарбоната и оснований из фильтрата почечных клубочков. Осгуд и Браунли исследовали тканевые

культуры костного мозга. Часть этих культур служила контролем, к другой прибавлялись стрептококки, к третьей и стрептококки и сульфаниламид. Культуры, к которым были прибавлены стрептококки, быстро погибали, стрептококки производили гемолиз и разрушение клеточных элементов. Культуры, к которым было прибавлено такое же количество стрептококков, но одновременно вводился и сульфаниламид, продолжали развиваться так же нормально, как и контрольные, в течение всех 8 дней наблюдения. Рост же стрептококков заметно замедлялся. Однако эти стрептококки, будучи высеяны на свежие среды, давали пышный рост и обнаруживали свои обычные токсические свойства на животных. Из этих опытов можно сделать заключение, что сульфаниламид не действует бактерицидно, но известным образом видоизменяет биологические свойства патогенного микроорганизма.

Для выяснения механизма действия стрептоцида в Центральной лаборатории ЛенДВИ был произведен ряд исследований. Подробные анализы крови производились не менее трех раз для каждого пациента, получившего стрептоцид, а для некоторых — и каждый день. Всего было изучено не менее 500 гемограмм (Ф. Браун). Реакция Борде—Жангу и Лисовской проделывалась тоже не менее трех раз для каждого больного (М. Пейбо). Определялась скорость оседания эритроцитов, влияние стрептоцида на спермогенез, на цитологию гноя (Барштейн), ежедневно приготавливались микроскопические мазки и делались посева (П. Семенов). Проф. Кашкиен прибавлял стрептоцид в различных концентрациях к средам, на которые засеивались гонококки и отметил, что *in vitro* он не оказывает заметного бактерицидного действия.

Подводя итоги всем этим исследованиям, мы пришли к заключению, что стрептоцид, принимаемый внутрь, каким-то образом изменяет обычные биологические свойства гонококка, снижает его вирулентность и способность к токсинообразованию и до некоторой степени приближает к состоянию сапрофитизма.

Многочисленные подсчеты белых кровяных телец, произведенные в нашей лаборатории, указывают на полное отсутствие всякого лейкоцитоза у леченных стрептоцидом гонорейных больных. К определенному дню, обычно около седьмого от начала дачи стрептоцида, лейкоцитоз даже становился несколько ниже нормы, или останавливался на самых низких границах ее.

Лейкоцитоз, в особенности нейтрофильный, принято считать ответной реакцией организма на вторгнувшегося в него болезнетворного агента. Отсутствие лейкоцитоза как бы подтверждает нашу гипотезу о том, что гонококки под влиянием стрептоцида утрачивают отчасти свои свойства активного паразита.

Прекращение роста гонококков на искусственных средах наступало в течение первых 5 дней после начала приемов стрептоцида в 44%, от 6 до 10 дней в 32%, от 11 до 16 дней в 9,6% и после 21 дня в 13,4%.

Наблюдая изо дня в день за процессом роста гонококков, мы обратили внимание на тот факт, что гонококк, высеянный из гноя больных, получающих стрептоцид, давал более быстрый и пышный рост, чем то бывает обычно, и нередко уже к концу первых суток приводил к образованию гигантских колоний. Это тоже косвенно подтверждает предположение, что гонококк переходит в состояние,

близкое к сапрофитизму. Сапрофиты, как известно, относятся значительно менее прихотливо к питательному субстрату и развиваются более скорым темпом.

Из мазков гонококки исчезали у больных, леченных стрептоцидом, в течение первых 5 дней в 45,5%, от 6 до 10 дней в 15%, от 11 до 16 дней в 16,7%, от 16 до 20 дней в 2,49% и после 21 дня в 23,7%.

Рассматривая мазки гноя, взятого из уретры больных, получающих стрептоцид, мы смогли отметить следующие отклонения от обычной картины: между клетками эпителия и полинуклеарными лейкоцитами всегда наблюдается обратная пропорциональность. В самом начале, еще во время инкубационного периода, на мазках можно видеть почти исключительно клетки цилиндрического эпителия. Затем, когда начинается массовая эмиграция лейкоцитов, эпителиальные клетки весьма скоро сходят на-нет, появляются редко в виде 1—2 экземпляров на несколько полей зрения. По мере стихания процесса, когда количество лейкоцитов заметно убывает, опять начинают нарастать в числе эпителиальные клетки, сначала переходного, потом плоского мостовидного типа. Значительное преобладание этих последних совпадает с благополучным окончанием воспаления и регенерацией эпителиального покрова уретры. При стрептоциде мы видим, что преобладание эпителиальных клеток над гнойными начинается уже на 2—3-й день после лечения. В благоприятных случаях мы видим на 5—6-й день, что все поле зрения усеяно нежными пластинками молодого возрождающегося эпителия. Так быстро развивающееся преобладание эпителиальных элементов над лейкоцитарными объясняется отчасти тем, что под влиянием стрептоцида весьма скоро прекращается массовый выход нейтрофилов на поверхность канала; ввиду приостановки выработки гонотоксина слизистая оболочка канала проявляет способность к более быстрой регенерации.

Фагоцитоз при гонорее обычно бывает выражен весьма резко. В разгаре заболевания множество полиморфноядерных лейкоцитов представляются наполненными гонококками. Во время лечения стрептоцидом, даже в тот период, когда имеется еще много гонококков, они лежат враспыленную и не заглатываются лейкоцитами.

Для выяснения деталей действия стрептоцида нами были поставлены опыты на мышах.

В опыте I 25 мышам было введено в брюшную полость по 1,0 суточной культуры гонококков, содержащей полтора миллиарда микробных тел, смытых с поверхности агара 1% отваром салапа. Другие 25 мышей одновременно с этой эмульсией получили интубрибно же по 0,005 белого стрептоцида. В течение 2 последующих суток все мыши, не получившие стрептоцида, пали, из получивших же его выжило 30%. Индекс смертности мышей, получивших стрептоцид, равнялся 0,7.

В опыте II стрептоцид вводился мышам за полчаса до впрыскивания гонококковой культуры. В опыте III мыши получили ту же дозу стрептоцида спустя полчаса после введения гонококковой эмульсии. Во всех случаях мыши, получившие стрептоцид, выживали в значительно большем проценте случаев, чем мыши, получившие одну гонококковую культуру. В этих опытах мышам вводилась половина летальной дозы гонокультуры, и среди мышей, не леченных стрептоцидом, выжило 15%.

В опыте IV все выжившие от предыдущих опытов мыши получили

внутрибрюшинно удвоенную летальную дозу гонококков, эмульгированных в 1% отваре салапа. Мыши, не получившие стрептоцида, дали 16% смертности, получившие же его—80%. Индекс смертности у стрептоцидных мышей, получивших стрептоцид, поднялся до 5.

Этот опыт показывает, что у мышей, которым предварительно вводилась гонококковая культура, выработался антитоксический иммунитет по отношению к гонококкам, те же, которые получали и стрептоцид, такого иммунитета не дали. Это является новым подтверждением взгляда, что стрептоцид лишает гонококка его типовых особенностей токсинообразующего паразита и тем снижает его антигенные свойства.

Теперь разберемся в вопросе о взаимоотношении между стрептоцидом и гонококковой вакциной.

Гонококковая вакцина, впервые введенная мной в клиническую практику в 1909 году, была первой попыткой оказать на гонорею воздействие, идущее из самого организма. Механизм действия вакцины сводится к накоплению в организме специфических антител. Стрептоцид, как мы видели, напротив, тормозит продукцию антител. Однако, как показали клинические наблюдения, для выявления своего благоприятного действия он несомненно нуждается в их присутствии. Было отмечено, что лица, которые дают ясно выраженную кутиреакцию (Залкинд), легче и полнее поддаются лечебному действию стрептоцида, чем менее алергизированные.

Английские авторы обратили внимание на то, что больные с более длинным инкубационным периодом и приступившие к стрептоцидному лечению спустя некоторое время от начала заболевания, а также пришедшие с повторной гонореей, дают более быстрые и более благоприятные результаты от применения стрептоцида, чем только что заболевшие. Мы это проверили (П. П. Семенов) и отметили, что на хороший исход стрептоцидного лечения влияет не длительность заболевания или инкубационного периода, а специфические антитела.

Больные, пришедшие в клинику с положительной реакцией Борде-Жангу, гораздо более активно реагировали на введение стрептоцида, чем те, у которых эта реакция упорно давала отрицательный результат.

Стрептоцид хорошо действует на неосложненную гонорею мочевых путей; при таких же заболеваниях, как простатит, эпидидимит, он мало эффективен. Больные, прошедшие курс лечения стрептоцидом и оставшиеся с этими осложнениями, были разделены на 2 группы. Одна была направлена на физиотерапию (диатермия), другая стала получать гонококковую вакцину. Под влиянием этой последней рассасывание патологических продуктов пошло значительно скорее и было совершеннее, чем у лиц первой группы. Очевидно, те антитела, которые возникли в организме под влиянием вакцины, оказались достаточными, чтобы справиться с ослабленным гонококком.

Итак гонококковая вакцина и стрептоцид представляют собой средства, взаимно друг друга дополняющие, они действуют как синергисты. От их разумного сочетания в большой мере зависит успех лечения.

Поступила 16.V.1939.