

СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И ЕЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Н. В. Лазарев и М. Л. Гершанович

Институт онкологии АМН СССР (директор — действ. член АМН СССР
проф. А. И. Серебров), Ленинград

Огромное значение репаративной регенерации для существования организма не требует доказательств, а между тем в фармакологии необходимости воздействия на этот процесс уделяется недостаточно внимания. Об этом, в частности, свидетельствует и тот факт, что впервые глава о фармакологии регенерации (И. Ф. Грех) появилась только в коллективном руководстве по фармакологии, вышедшем под редакцией Н. В. Лазарева в 1961 г.

В подавляющем большинстве случаев новые ценные лекарства теперь создаются в результате целенаправленных совместных поисков фармакологов с химиками-синтетиками, ботаниками, фитохимиками и другими специалистами. Такого типа исследования в области изысканий средств, действующих на процессы регенерации, в нашей стране производятся уже в течение 18 лет. Они состоят в систематическом синтезе большого числа производных пиримидина, проводившемся в основном Р. С. Карлинской при постоянной консультации Н. В. Хромова-Борисова, и в систематическом исследовании влияния полученных препаратов, прежде всего, именно на процессы роста и размножения клеток. Эти изыскания привели к желаемому результату и показали, что целый ряд пиримидиновых производных действительно обладает теми свойствами, которые от них ожидалось при самой постановке данных работ.

В настоящее время положительное влияние некоторых производных пиримидина на репаративную регенерацию подтверждено и многочисленными клиническими исследованиями. Имеются основания считать пиримидины ускорителями синтеза белка, вероятно, в результате ускорения синтеза нуклеиновых кислот. Оговоримся, что термин «ускорители» был применен здесь совершенно сознательно. Все говорит о том, что пиримидины не являются инициаторами репаративной регенерации. Роль последних играют другие вещества, природа которых все еще остается далеко не ясной. Очевидно лишь, что эти вещества образуются в поврежденной ткани.

Еще в 1892 г. Визнер предположил, что поврежденные клетки могут выделять вещества, способные стимулировать рост тканей. Луфбуроу и соавторы в 1948 г. установили, что дрожжевые клетки после их облучения ультрафиолетовым светом продуцируют вещества, усиливающие пролиферацию. Причем это вовсе не продукты аутолиза, а нормальные компоненты клеток, выходящие наружу в результате повышения проницаемости последних или синтезируемые вслед за повреждением. Сходного типа реакции наблюдались и в опытах на бактериях или культурах фибробластов (изложено по главе 8 в книге под редакцией Новинского, 1960; там же обширная литература по данной проблеме).

Заметим мимоходом, что пиримидины могут стимулировать и процессы физиологической регенерации, когда они ослаблены. И в этом случае производные пиримидина выступают в роли ускорителей процесса. В то же время они мало влияют на физиологическую регенерацию при нормальном ее течении. В этом, очевидно, также проявляется известный закон «постоянства числа клеток органа» во взрослом организме, сказываются регуляторные влияния на физиологическую регенерацию. По аналогии с этим явлением можно напомнить, что и при заживлении ран стимуляция регенеративных процессов пиримидинами, как и иным агентами, обычно прекращается, когда нормальные соотношения оказываются восстановленными.

О стимуляции пиримидиновыми производными процессов репаративной регенерации имеется большая литература, данная же работа вызвана накоплением новых данных, заслуживающих особого рассмотрения.

До последнего времени наиболее широко применявшимися в практике производным пиримидина в нашей стране был пентоксил (5-оксиметил-4-метилурацил). Он оказался полезным как стимулятор угнетенного гемопоэза, особенно лейкопоэза, заживления ран, ожоговых поражений и в очень многих других случаях. Однако у пентоксила имеется нежелательная особенность, препятствующая его аппликации на поврежденные ткани. Он оказывает сильное местное раздражающее действие, отшелуляя формальдегид. Между тем, во многих случаях предостается весьма желательным подведение препарата непосредственно к очагу нарушений, в расчете на более высокую его концентрацию при такой аппликации на месте желаемого действия.

Еще в 1946 г. первым из пиримидинов, синтезированных Р. С. Карлинской, был 4-метилурацил, названный тогда условно метацилом. Это вещество в настоящее время как фармацевтический препарат, переименованное в метилурацил¹, первоначально было использовано в качестве стимулятора лейкопоэза при различного рода алейкиях и оказалось вполне эффективным. Однако дальше выяснилось, что пентоксил действует в данных показаниях сильнее метацила, в силу чего наше внимание и было направлено в основном на пентоксил. Правда, уже в первые годы наших работ по пиримидинам было замечено, что метилурацил, как при локальных аппликациях, возможных в силу полного отсутствия у него местного раздражающего или некротизирующего действия, так и при приемах внутрь, стимулирует заживление ран (ср. Л. З. Пономарева-Астраханцева, 1951). Однако это наблюдение не было оценено в должной мере и не привело тогда к внедрению данного средства в клинику.

В самое последнее время накопились интересные данные, отчетливо показывающие высокую эффективность метилурацила (в дальнейшем мы будем его обозначать МУ) как стимулятора репаративной регенерации при весьма различных заболеваниях, общей чертой которых является нарушение целостности тканей. Особенно убедительными представляются наблюдения одного из нас (М. Г.), свидетельствующие о способности МУ усиливать репаративную регенерацию даже в столь неблагоприятных условиях, какие создаются в тканях, находящихся в состоянии резко выраженного патобноза в результате их облучения проникающей радиацией.

Здесь можно, прежде всего, сослаться на предварительное сообщение (М. Л. Гершанович, 1962), в котором приведены результаты лечения МУ острого лучевого ректита, развившегося у больных как осложнение лучевой терапии почти во всех случаях по поводу рака шейки матки. В тех случаях, где ректит был поздним осложнением этой терапии, к МУ прибегали, когда никакое другое лечение не достигало цели. МУ применялся местно — чаще всего от одного до 3—4 раз в день в свечах, содержавших по 0,2 МУ и 1,5 масла какао, иногда в микроклизмах. К настоящему времени число больных, леченных МУ, значительно увеличилось и достигло 132 человек. У них наблюдались катаральная, эрозивно-десквамативная, инфильтративно-язвенная или стенозирующая формы заболевания.

Быстрый, в течение первых суток лечения, непосредственный эффект МУ отмечен у 92 из 132 больных. Полной ликвидацией процесса, в том числе и при инфильтративно-язвенных формах, удалось достигнуть у 121 больной и значительного улучшения — у 10. Лечение обычно продолжалось в течение 8—10 дней до 2,5 месяцев.

Ежедневные инстиляции 50—70 мл 0,7—0,8% раствора МУ в мочевого пузыря (с удержанием раствора на 2—3 часа), по данным клинических и цитоскопических наблюдений, проведенных одним из нас (М. Г.) совместно с Н. А. Берманом на 35 больных, позволяют в подавляющем большинстве случаев достаточно быстро купировать длительно текущий лучевой цистит, не поддававшийся раньше обычным методам терапии. Быстрое, после 10—12 инстиляций, клиническое улучшение сопровождалось регрессом гиперемии, воспалительно-дистрофических изменений слизистой в виде фибриновых наложений, буллезного отека, мелких изъязвлений и даже язв. Особенно интересны случаи заживления в течение трехнедельного лечения инстиляциями раствора МУ существовавших многие годы и безуспешно леченных многими средствами язв мочевого пузыря.

Быструю репарацию поврежденной слизистой можно было видеть и при интравагинальном введении МУ (вагинальные шарики с 10% МУ и 1% синтомицина для предупреждения возможной стимуляции бактериальной формы) больным с лучевым эпителинитом влагалища. Как удалось наблюдать на большем числе больных, МУ не только дает непосредственный лечебный эффект при радиоэпителинитах влагалища (в том числе и некротических), но и предупреждает развитие тяжелого последствия облучения — частичного или полного рубцового зарастания (окклюзии) вагины. Комбинированное введение препарата в мочевого пузыря и влагалища у 2 больных позволило добиться полного заживления при таких глубоких повреждениях тканей, как пузырно-влагалищные свищи, не поддававшиеся консервативной терапии (В. П. Тобилевич, Е. П. Мухина, М. Л. Гершанович, 1964).

¹ Это переименование было произведено по настоянию комиссии при номенклатуре при Фармакологическом комитете Министерства здравоохранения СССР, так как уже после наших работ некоторые зарубежные фирмы назвали метацилом метилтиоурацил. Однако произведенное переименование, как мы и предвидели, дало повод к печальным случаям смешения двух препаратов — метилурацила и метилтиоурацила (автор).

Мы имели возможность наблюдать у большинства больных достаточно быстрый (хотя и менее разительный, чем при лучевых прокитатах) лечебный эффект, как правило, превосходящий таковой от ранее известных средств, в случае применения МУ в виде частых полосканий при лучевых эпителиитах полости рта, осложняющих актинолерию опухолей носоглотки, языка и верхней челюсти (наблюдения на 95 больных). Следует упомянуть особо об эффективности применения МУ при тяжело текущих воспалительно-некротических изменениях слизистой полости рта, возникающих в период лучевой терапии опухолей в результате вторичного излучения от металлических зубов или коронок.

Тот факт, что при лучевых повреждениях полости рта лечебный эффект от применения МУ был все же слабее, чем при аналогичных поражениях слизистых других органов, вероятно, объясняется тем, что в полости рта удается создать (на короткое время) только малые концентрации плохо растворимого в воде МУ.

Еще демонстративнее лечебные эффекты от МУ при кожных повреждениях, осложняющих актинолерию злокачественных опухолей — при влажных эпидермитах различных локализаций и лучевых язвах, в том числе и ранее безуспешно леченных в течение месяцев или лет другими средствами (ср. еще М. Л. Гершанович, 1964). Применение 10% мази с МУ на водно-ланолиново-вазелиновой основе с антибиотиками, которые, как правило, сами были неэффективны, приводило к полной ликвидации влажного эпидермита за 5—14 дней у всех 28 наблюдавшихся больных, из которых у 16 предыдущее лечение общеизвестными средствами в течение недель или месяцев было безрезультатным.

Наиболее четко лечебный эффект мази с МУ прослежен у больных с лучевыми вульвитами, протекавшими с выраженным болевым синдромом и плохо поддававшимися лекарственным и иным терапевтическим воздействиям. Из 11 таких больных у 10 мазь проявила выраженное лечебное действие: болевой синдром ликвидировался в первые — вторые сутки, полное заживление наступало в чрезвычайно короткие, особенно для язвенных форм, сроки — от недели до 1,5 месяцев.

Хорошо известны трудности, возникающие при лекарственном лечении лучевых язв кожи. Поэтому понятно, что результаты лечения МУ этих видов повреждений отличаются от полученных при терапии больных с более поверхностными лучевыми ожогами. Тем не менее, у 31 из 49 больных с лучевыми язвами (у 43 больных, леченных безрезультатно всеми известными средствами) наружное применение МУ привело к полному заживлению дефектов в сравнительно короткие сроки. Эффект отсутствовал только у 12 больных с обширным некрозом, большими рубцово-индуративными изменениями окружающих тканей или сопутствовавшими аллергическими дерматитами, возникшими от применения ранее множества наружных средств.

Даже на основании только нашего материала можно утверждать, что ослабление МУ воспалительных процессов и усиление репаративной регенерации вовсе не представляет специфического эффекта, наблюдаемого только при лучевых повреждениях. Так, здесь можно сослаться на одно из 16 наблюдений, в которых мы выявили выраженное стимулирующее действие МУ на репаративные процессы при длительно существующих трофических язвах.

Т., 71 года, в течение 20 лет страдает сахарным диабетом. С 1960 г. — облитерирующий эндартериит с начинающейся сухой гангреной I и II пальцев правой стопы. Чрезвычайно сильная болезненность в области той же стопы, подававшаяся лишь воздействию инъекций промедола и морфина. В конце 1960 г. на правой пятке появилась язва 5×4 см с гнойно-некротическим отделяемым. Амбулаторное лечение (снотворные, болеутоляющие, анестезирующие мази и др.) — без эффекта. В период стационарного лечения в больнице им. С. Перовской в Ленинграде в июне 1962 г. больной ввиду неэффективности консервативных мероприятий и даже ухудшения процесса была предложена ампутация в пределах нижней трети голени. К началу амбулаторного лечения мазью с 10% МУ в Институте онкологии АМН СССР в июне 1962 г. — язва в прежнем состоянии (размеры ее даже несколько увеличилась — 5×6 см). Сильнейшие боли заставляют прибегать к большим дозам наркотиков.

Повязки с мазью с МУ накладывались на язву вместе с синтомициновой эмульсией, которая ранее не оказала какого-либо влияния на процесс. После аппликаций МУ (в мазах и в некоторые дни — в присыпках) в течение 7—8 дней боли значительно утихли. Спустя 3—4 месяца от начала лечения МУ язва заметно уменьшилась (почти наполовину). К ноябрю 1962 г., т. е. еще через 2 месяца, она зажила полностью. Совсем исчезла и болезненность в этой области. Последующее наблюдение в течение года позволило установить стойкость полученного с помощью МУ эффекта. Больная больше не пользуется наркотиками.

Столь большое место, которое мы отвели здесь показу способности МУ усиливать, ускорять репаративные процессы при лучевых поражениях, как нам кажется, оправдано по двум причинам. Во-первых, локальные лучевые повреждения можно рассматривать как особо трудный для вмешательства случай. Если уж удается воздействовать на регенерацию при таких нарушениях, можно с полным правом считать, что изучаемый препарат оказывал желаемое действие, поскольку, как часто выражаются химики, опыт был проведен «в жестких условиях». А, во-вторых, в данном случае на большом материале видно, что с помощью МУ решена проблема создания эффек-

тивного стимулятора регенерации, который можно было бы применять путем локальных аппликаций. Это обстоятельство открывает для применения пиримидиновых производных в качестве стимуляторов репаративной регенерации и противовоспалительных средств совершенно новые области, новые показания.

Размеры одной работы не позволяют дать в ней обзора всех уже проверенных показаний к локальным применениям МУ, а тем более таких, при которых рациональность применения МУ более вероятна. Во всяком случае, вся сумма уже накопленных данных о действии МУ в эксперименте и клинике дает основания для уверенности, что этот препарат найдет себе широкое применение, в частности путем локальных его аппликаций, во многих сферах врачебной деятельности: в хирургии, дерматологии, стоматологии и др.

Хочется обратить особое внимание на перспективы использования МУ в гастроэнтерологии, причем в данном случае не так просто разграничить, в какой мере эффект будет достигаться в результате местного или резорбтивного действия МУ. В литературе уже имеются сведения о том, что лечение дизентерии оказывается гораздо более успешным, если оно осуществляется путем одновременного применения, с одной стороны, антимикробных агентов, а с другой, — пиримидинов, поскольку последние стимулируют заживление слизистой толстых кишок и усиливают иммунобиологические реакции организма. Естественно, напрашивается возможность испытывать МУ при недизентерийном язвенном колите. Особенно же обнадеживающим представляется испытание пригодности МУ для лечения больных с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки. Имеющиеся у нас материалы позволяют уже сейчас сказать, что при не очень тяжелых (хотя нередко с анамнезом в несколько лет) заболеваниях этого рода прием МУ внутрь в дозах от 3,0 до 4,0 в сутки (обычно по 0,5—1,0 на один раз) быстро снимает упорный болевой синдром, уменьшает или устраняет полностью диспептические расстройства и в большей части случаев довольно быстро ведет к заживлению дефекта слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки. Хотя эти данные представляются еще предварительными и требующими строгой проверки, они не могут не вызвать значительный интерес.

Во всяком случае, приведенные нами материалы позволяют считать в настоящее время вовсе неоправданным скептицизм, проявляемый к идее стимуляторов регенерации, особенно столь часто в зарубежных работах, монографиях и руководствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершанович М. Л. *Вопр. онкол.* 1962, 8, 1964, 10. — 2. Лазарев Н. В. (ред.). *Фармакология патологических процессов.* Медгиз, Л., 1951; *Лекции по фармакологии системы крови.* Медгиз, Л., 1960. *Руководство по фармакологии.* Томы I и II. Медгиз, Л., 1961. — 3. Лазарев Н. В. и Грех И. Ф. *Врач. дело.* 1959, 2. — 4. Лазарев Н. В. и Лифшиц Р. И. *Клин. хир.* 1963, 1. — 5. Лазарев Н. В. и Фелистович Г. И. *Пентоксил и его применение при алейкиях.* Медгиз, Л., 1954. — 6. *Материалы конф. по пробл. медиц. применения пиримидиновых производных.* Ростов-на-Дону, 1961. — 7. *Материалы конф. по применению пиримидиновых производных в онкологии и других областях медицины,* Л., 1963. — 8. *Тез. докл. науч. конф. по проблеме регуляции воспалительных регенеративных процессов.* Л., 1959. — 9. *Тобилевич В. П., Мухина Е. П., Гершанович М. Л. Вопр. онкол.* 1964, 10. — 10. Davis H. *Principles of Surgical Physiology.* London, 1957. — 11. Drill V. *Pharmacology in Medicine.* 2 Ed. N. York — Toronto — London, 1958. — 12. Goodman L., Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 2 Ed. N. York, 1958. — 13. Hauschild F. *Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.* Leipzig, 1958. — 14. Hurwitz A., Degenheim G. *Milestones in Modern Surgery.* N. York, 1958. — 15. Mau H. *Reconstructive and Reparative Surgery.* 2 Ed. Philadelphia, 1958.

Поступила 30 июня 1964 г.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.13—004.6—616.12—008.46

АТЕРОСКЛЕРОЗ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Л. С. Шварц, Н. Т. Крушинская

Клиника госпитальной терапии лечебного факультета (зав. — проф. Л. С. Шварц)
Саратовского медицинского института

Среди грозных проявлений атеросклероза сердечная недостаточность занимает большое место и является ведущей причиной смерти больных. Мы остановили наше внимание на выявлении тех скрытых механизмов недостаточности сердца, своевременное воздействие на которые позволит предотвратить ее прогрессирование. Известно,