

СТИМУЛЯЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ СОПРОТИВЛЯЕМОСТИ ОРГАНИЗМА К ИНФЕКЦИИ

Проф. Н. В. Лазарев

Институт онкологии Акад. мед. наук СССР (Ленинград)

Увлечение химиотерапией привело к тому, что за последнюю четверть века основной задачей изысканий новых лекарственных вмешательств в инфекционные процессы многими считалось воздействие в основном на находящиеся в организме возбудителей инфекции. Лишь сравнительно недавно здесь наметился некоторый поворот. Не случайно, что седьмой том известных сборников «Antibiotica et Chemotherapia» посвящен по существу не антибиотикам и не синтетическим химиотерапевтическим средствам, а вопросам лекарственной стимуляции самозащиты организма от микробов, вирусов и др. возбудителей инвазий и инфекций, что и было отражено редактором этой серии сборников Гзелль в его предисловии.

При стремлении к нахождению средств повышения сопротивления организма по отношению к возбудителям болезни особое внимание привлекают к себе неспецифические (то есть эффективные при различных инфекциях) защитные механизмы организма. Так, в книге давнего адепта идеи неспецифической терапии инфекционных болезней Гоффа (1957) особое внимание уделяется защитной роли лихорадки. Фишер (1959) посвятил специальный обзор неспецифической резистентности и неспецифической терапии, которую он практически считает синонимом терапии раздражением (ср. еще исследования Мейер-Рона и Фогеля, 1960, применявших для такой терапии бактериальные липополисахариды, полученные в лаборатории Вестфалля). Частично такие неспецифические реакции организма, играющие роль в его устойчивости при инфекции, были предметом обсуждения на симпозиуме в Гронингене (1957), посвященном вопросам патологической физиологии ретикулоэндотелиальной системы. В США не так давно (январь 1960) в № 1 Bacteriological Reviews опубликованы обширные материалы другого симпозиума, целиком относящиеся к вопросам неспецифической сопротивляемости организма по отношению к инфекциям. Этому снова начали уделять место и в больших коллективных руководствах, например, под ред. Содемана (1956), где это отражено в написанной Харреллом гл. 7. В руководстве Гроллмана (1957) механизм сопротивления к инфекциям разбирается в специальной главе 32, принадлежащей Брауде. В новом немецком многотомном руководстве по общей патологии под ред. Бухнера, Леттерера и Руле первая часть седьмого тома содержит, наряду с другими материалами, обширную сводку Билинга о резистентности и иммунитете.

Механизмы защиты организма по отношению к инфекции (хороший их обзор см. у Соутхэма, 1960) делят на клеточные и не клеточные. Среди клеточных механизмов особое значение имеет деятельность нейтрофилов. Тканевые макрофаги действуют не столь быстро, но, может быть, они еще важнее, когда заболевание более длительное. Даже эритроциты могут играть известную роль: на их поверхности адсорбируют-

ся бактерии и вирусы, которые при этом делаются более подверженными фагоцитозу. Фибробласты важны, когда для защиты организма полезно развитие капсулы, механически препятствующей распространению патологического процесса. Неясно еще окончательно, какие именно клетки являются продуцентными антител из предшествующих гамма-глобулинов — лимфоциты или плазматические клетки (по Оакли, 1959, это скорее незрелые плазматические клетки; зрелые, видимо, теряют способность к синтезу антител). Отношение к иммунобиологическим процессам базофилов и эозинофилов совсем неясно. Накопление их в некоторых воспалительных очагах позволяет предполагать, что они также играют какую-то защитную роль, но, во всяком случае, не как фагоциты и не как места продукции антител. Эозинофилы — главные продуценты гистамина, базофилы производят и серотонин и гистамин.

Неклеточные защитные механизмы могут быть специфическими (на их рассмотрении мы не будем останавливаться) и неспецифическими.

Говоря о неспецифических неклеточных защитных механизмах, Соутхэм имеет в виду гуморальные агенты — такие, как комплемент, пропердин, гормоноподобные факторы. Несомненно, что имеются еще другие механизмы, через посредство которых на иммунитете отражается состояние целостного организма, но каковы они — неизвестно. Комплемент, сложный комплекс из 4, а скорее — 6 компонентов, имеет отношение к защите организма от живых возбудителей, вероятно, благодаря общеизвестной его роли в процессах гемолиза. Сходную роль, можно думать, он играет при лизисе бактерий. Он имеет отношение также и к инаktivации вирусов.

Пропердин, открытый в 1954 г. Пиллмером, представляет, как и компоненты комплемента, сывороточный белок. Однако, в отличие от комплемента, участие пропердина в какой-либо реакции антитела с антигеном не обнаружено. Сам пропердин не является антителом в собственном смысле этого слова, но он неспецифически реагирует со многими нейтральными полисахаридами, в том числе и бактериального происхождения. Пиллмер рассматривал пропердин «как первичный тип антитела», Нельсон (цит. по Соутхэму) называет его «натуральным антителом». Система пропердина (пропердин + комплемент + двухвалентные катионы) реагирует с некоторыми вирусами, бактериями, простейшими, вызывая их разрушение.

Несомненно, что имеются и иные защитные неспецифические механизмы. Таков, видимо, лейкотаксин Менкина. В сыворотке морских свинок обнаружен угнетающий опухоли компонент, не тождественный с пропердином или комплементом.

При трактовке вопроса о неспецифических защитных факторах никак нельзя упускать из вида также защитную роль основного вещества соединительной ткани.

Что касается вопроса о том, с помощью каких именно средств возможно направленное воздействие на механизмы, в особенности неспецифические, обеспечивающие защиту организма от микробов или вирусов, то нельзя сказать, чтобы до последнего времени возможности в этой области были велики. Еще недавно при попытках таких воздействий возвращались к терапии раздражением, к продуцированию или стимуляции лихорадочной реакции и т. д. В последнее время особое внимание уделяется применению глюкокортикоидов надпочечников или их синтетических производных и аналогов.

Вскоре за первыми попытками применения кортизона выяснилось, что он может активировать латентную инфекцию или агgravировать уже развившуюся, создавая в особенности опасность ее генерализации. Однако в последние годы в этом вопросе наметился поворот, так как поя-

вилось немало экспериментальных и клинических работ, доказывающих полезность глюкокортикоидов при инфекциях.

Ренчик (1960) в цитированном уже выше 7 томе сборников по антибиотикам и химиотерапии, сопоставляя положительные и отрицательные стороны действия глюкокортикоидов при инфекционных заболеваниях, к положительным относит: уплотнение основного вещества соединительной ткани, угнетение эксудативных процессов, усиление сопротивляемости тканей действию токсинов, восстановление тонуса сосудов, уменьшение слишком высокой проницаемости капилляров. Но этим положительным факторам противостоят следующие резко выраженные нежелательные эффекты: угнетение клеточных механизмов защиты от инфекции (специально лейкоцитоза и фагоцитоза), задержка образования антител, замедление заживления возникающих в результате инфекционного процесса тканевых дефектов. Поэтому применение глюкокортикоидов при инфекционных процессах может преследовать цель скорее воздействия на инфекционное воспаление, чем на самый процесс взаимодействия между макроорганизмом и возбудителем.

К такому же заключению в той же книге приходит и Робинсон. Несколько иную позицию занимает Лонг, который считает, что не все данные, полученные в опытах на животных, могут быть перенесены на действие кортизона и подобных веществ на человека. Он подразделяет животных по устойчивости к кортизону на две группы: кортизоночувствительных (таковы крыса, мышь, кролик) и кортизонорезистентных (морская свинка, обезьяны-резусы, человек). Отличительные особенности первых: способность синтезировать аскорбиновую кислоту; угнетение щитовидной железы при стресс-реакции; большая трудность вызывания у них чувствительности к туберкулину; преобладающий натуральный глюкокортикоидный гормон коры надпочечников не является гидрокортизоном. Для второй группы животных характерно следующее: они не способны к синтезу аскорбиновой кислоты; щитовидная железа при стресс у них стимулируется; чувствительность к туберкулину создается легко; основной глюкокортикоидный гормон — гидрокортизон. Для Лонга также нет сомнений в том, что глюкокортикоиды могут сделать животных кортизоночувствительными видов менее резистентными к заражению непатогенными бактериями или переводить латентные бактериальные инфекции в острые и даже молниеносно протекающие. Для человека же, по Лонгу, риск усиления кортизоном уже имеющейся латентной инфекции, например, туберкулезной, не так велик, как полагали сначала.

Но значение всех этих делаемых Лонгом оговорок снижается еще одной оговоркой: этот автор все же считает возможным, что человек не столь резистентен к кортизону, как морская свинка или обезьяна (резус). Поэтому Лонг полагает, что стероидная терапия в самом деле может увеличивать восприимчивость специально детей к бактериальным инфекциям, почему стероиды надо назначать обязательно одновременно с антибиотиками (ср. еще итог книги Шеймоля, 1957, хотя и являющегося защитником идеи применения глюкокортикоидов при инфекциях, но все же не смогшего обойти противоречия, возникающие при реализации этой идеи).

Ренчик ограничивает применение кортизона при инфекциях следующими особыми показаниями: а) возникновением при заболевании симптомов угнетения или даже повреждения коры надпочечников; б) продукцией при заболевании больших количеств эндотоксинов (тиф, бруцеллез, колибациллез, некоторые стафилококковые инфекции, коклюш и др.); в) гиперэргическим течением болезни, когда организм больше страдает от собственных бурных реакций, чем от самого патогенного агента (эксудативные реакции в легких, вирусный энцефалит и др.); г) признаками угнетения под влиянием бактерий и их токси-

нов регуляции жизненно важных функций организма. При вирусных заболеваниях нужна особенно большая осторожность, так как отсутствие надежно действующих антибиотиков часто мешает в этих случаях обойти трудность, возникающую вследствие угнетения глюкокортикоидами продукции антител.

Сходные общие заключения и разбор частных показаний к применению глюкокортикоидов можно видеть в том же сборнике у Цолликофера специально в отношении терапии вирусного гепатита и у Млчуха — в связи с лечением туберкулеза.

Таким образом, основное, что рекомендуется в зарубежной литературе для воздействия на защитные механизмы макроорганизма при инфекциях, — глюкокортикоиды имеют ограниченное применение и не решают данную задачу сколько-нибудь удовлетворительно. Поэтому уместно вспомнить, что в отечественной литературе показаны другие пути к той же цели.

Один из них — применение лекарственных средств, которые приводят организм в «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости» (сокращенно СНПС). Это состояние во многом сходно с возникающим под влиянием глюкокортикоидов. «Общая адаптационная реакция» (ОАР), описанная Селье, несомненно, играет роль и при возникновении СНПС. Но тождества ОАР и СНПС нет. Наиболее отчетливые различия между ОАР и СНПС выявляются как раз в отношении влияния на защитные противoinфекционные механизмы макроорганизма: при СНПС усиливается фагоцитарная активность лейкоцитов, значительно повышается сопротивляемость организма к экспериментальным инфекциям (притом не только бактериальным, но и вирусным и т. д.). По этим вопросам имеется уже значительная литература; поэтому мы здесь ограничимся только ссылками на сводные работы Н. В. Лазарева, 1957; Н. В. Лазарева, Е. И. Люблиной и М. А. Розина, 1959; Н. В. Лазарева и М. А. Розина, 1960 (ср. также материалы двух специальных конференций — в Ленинграде в 1958 г. и в Челябинске в 1961 г.).

СНПС может возникать под влиянием довольно различных лекарственных средств: дибазола, витамина В₁₂, по-видимому, также женьшеня, препаратов корня элеутерококка (И. И. Брехман, 1957, 1960), родственного каротинам ликопена (Линген, 1958) и некоторых других. Наиболее широко изучалось СНПС, возникающее под влиянием дибазола. Защитное действие последнего при острых инфекциях для человека впервые доказано А. Я. Бройтманом (1956) при эпидемии коклюша, а А. М. Капитаненко несколько позже — при гриппе и сезонных катарах.

Отличительная особенность дибазола, по крайней мере при острых инфекциях, состоит в том, что он оказывает предупредительное, профилактическое действие, а не лечебное (этим он существенно отличается от глюкокортикоидов, которые если иногда и влияют благоприятно на протекание некоторых форм инфекционных заболеваний, то уж во всяком случае никак не могут играть роль как агенты, предупреждающие инфекцию). Эта сторона фармакологического действия дибазола повела к мысли о возможности использования его в эпидемиологической практике в качестве средства для повышения сопротивляемости населения или определенных коллективов при неблагоприятной эпидемиологической обстановке, в случаях, когда одни санитарно-профилактические мероприятия недостаточно эффективны, а специфические защитные средства (вакцины) не созданы.

Вторую возможность воздействия на сопротивляемость организма к инфекциям с помощью лекарственных средств, в данном случае уже для терапии инфекционных заболеваний, дают некоторые пиримидиновые производные, такие, как метацил, пентоксил, 1,3,4-триметил-

урацил, цитозин и др. Из обширной литературы о советских пиримидиновых производных укажем только сборник под ред. Н. В. Лазарева, 1958; ср. еще Н. В. Лазарев, 1960, а также сборники материалов конференций в Ленинграде в 1959 г., в Ростове-на-Дону и в Челябинске в 1961 г.

В результате пятнадцатилетних исследований удалось установить вполне определенно, что целый ряд пиримидиновых производных обладает способностью стимулировать процессы регенерации и пролиферации. Первоначально выяснено, что эти вещества ускоряют лейкопоз. Позже выяснилось, что стимулируется и эритропоз, а еще позже — что эти эффекты суть лишь частное проявление усиления данными пиримидинами регенеративных процессов вообще, в самых различных тканях. При этом, судя по результатам разнообразных опытов, это влияние на процессе регенерации является прямым, то есть осуществляется вследствие непосредственного воздействия на рост и размножение соответствующих клеток.

Такое явно неспецифическое воздействие на пролиферативные процессы в самых разных тканях, естественно, наводило на мысль, что рассматриваемые пиримидины действуют как анаболизаторы, то есть как агенты, усиливающие процессы белкового синтеза (понятно, что усиленный синтез белка при всех условиях должен быть предпосылкой для более быстрого роста и размножения клеток). В пользу такого толкования пиримидиновых эффектов говорят многие факты: усиление под влиянием пентоксила восстановления белков плазмы крови после кровопотери; ускорение продукции антител, также являющихся белковыми телами, и др. Данные некоторых авторов (Н. А. Минкина, Е. А. Диковенко) позволяют думать, что усиление под влиянием пентоксила и других пиримидиновых производных синтеза белка есть следствие стимулирующего действия последних на синтез нуклеиновых кислот.

Вероятно, в тесной связи с этими вмешательствами пиримидиновых производных в нуклеиновый и белковый обмен стоит отчетливое стимулирующее действие данных веществ на защитные реакции макроорганизма по отношению к инфекции. Показано, что эти средства повышают фагоцитарную активность лейкоцитов и увеличивают завершенность фагоцитоза, что под их влиянием усиливается функция ретикулоэндотелиальной системы (судя по сорбции ею красителей) и, как уже было сказано, ускоряется выработка антител. Таким образом, эти лекарственные средства отличает очень выгодное сочетание свойств, какие врач хотел бы видеть у препарата для усиления защитных реакций организма при инфекционных заболеваниях.

Одна черта неожиданным образом роднит пиримидины типа метацила и пентоксила, с одной стороны, и глюкокортикоиды — с другой: эти пиримидины обладают и противовоспалительным действием. Иначе говоря, последние характеризует, казалось бы, противоестественное сочетание свойств: они стимулируют белковый обмен, усиливают клеточный рост и размножение, словом, ведут себя как анаболизаторы; но они же подавляют воспалительные процессы, напоминая в этом отношении типичные катаболизаторы — глюкокортикоидные гормоны. Такое «амфотерное» действие пентоксила и подобных веществ, как показывают некоторые опыты, по всей вероятности, есть следствие того, что, кроме прямого действия на клетки, они оказывают и косвенное, угнетая воспаление в результате стимуляции функций системы гипофиз — надпочечники (АКТГ — также белок!).

Совершенно несомненным нам представляется, что широкое использование метацила, пентоксила и подобных средств в практике лечения больных с различными инфекциями обещает никак не меньше, а скорее значительно больше, чем применение кортизона и т. п. (хотя,

возможно, что в некоторых случаях, при особых показаниях, предпочтение может быть отдано и глюкокортикоидам). Разнообразие выгодных фармакологических свойств, своеобразно сочетавшихся в этих средствах, делает настоятельно необходимым скорейший выпуск в свет отечественной промышленностью целого ассортимента пиримидиновых лекарственных средств (в настоящее время доступен, да и то не вполне, только пентоксил).

ЛИТЕРАТУРА

1. Брехман И. И. Женьшень. Л., 1957; Корень элеутерококка (новое стимулирующее и тонизирующее средство). Л., 1960. — 2. Бройтман А. Я. В сб. Материалы конференции по экспериментальному и клиническому изучению дибазола, Л., 1956. — 3. Лазарев Н. В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1957, 10; Сб. Лекарственная регуляция воспалительного процесса. Л., 1958; Лекции по фармакологии системы крови. Л., 1960. — 4. Он же и Люблина Е. И. и Розин М. А. Патол. физиол. и exper. терапия, 1959, 4 — 5. Он же и Розин М. А. В сб. Вопросы цитологии и общей физиологии, М.—Л., 1960. — 6. Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных. Ростов-на-Дону, 1961. — 7. Материалы конференции по вопросам неспецифической профилактики инфекций и методам повышения сопротивляемости организма в процессе лечения. Челябинск, 1961. — 8. Тез. докл. конф. по проблеме приспособительных реакций и методам повышения сопротивляемости организма к неблагоприятным воздействиям. Л., 1958. — 9. Тез. и автореф. докл. научной конф. по проблеме регуляции воспалительных и регенеративных процессов. Л., 1959. — 10. Bieling R. См. Büchner F., Letterer E., Roulet F. (ред.). Handbuch der allgemeinen Pathologie, Band VII. Reaktionen. 1 Teil. Entzündung und Immunität. S. 601. Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1956. — 11. Hoff F. Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie, 1957. — 12. Grollman A. Clinical Physiology. N. York — Toronto — London, 1957. — 13. Lingen Chr. On the Promoting Effect of Lycopene and Related Substances on the Nonspecific Resistance of Animals, 1958, Stockholm. — 14. Meyer-Rohn J., Vogel A. Arch. klin. und exp. Dermatol., 1960, 210, № 4, 372. — 15. Oakley C. L. В кн. под ред. Collins D. H. Modern Trends in Pathology, Chapt. 4. N. York, 1959. — 16. Physiopathology of the Reticulo-Endothelial System, Symposium. Groningen, 1957. — 17. Sodeman W. A. (ред.) Pathologic Physiology, 2. Ed. Philadelphia — London, 1956. — 18. Southam Ch. M. Cancer Res., 1960, 20, № 3, 271. — 19. Fischer H. Therapiewoche, 1959, 9, № 1212. — 20. Cheymol P. Corticothérapie et infections microbiennes non tuberculeuses. Paris, 1957.

Поступила 10 апреля 1961 г.

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВЕНОЗНОГО ЗАСТОЯ «ПОД ЖГУТОМ» ДЛЯ ОЦЕНКИ ТУБЕРКУЛИНОВЫХ ПРОБ

П. Л. Винников

Кафедра фтизиатрии Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина на базе госпиталя инвалидов Отечественной войны (нач. — Н. С. Валеев) и городского противотуберкулезного диспансера (главврач — М. С. Самарин)

Туберкулинодиагностике принадлежит важная роль в практике и научной разработке вопросов клиники, эпидемиологии, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза. За последнее время вновь отмечается повышение интереса к различным сторонам этой проблемы.

Несмотря на множество модификаций туберкулиновых проб, в самые последние годы как отечественными, так и зарубежными авторами предложен ряд новых их вариантов (Н. А. Шмелев, В. А. Фрадкин, Н. А. Vollmer, F. Heaf, P. Sallinen, P. Steinbrück). Авторы этих модификаций пытаются добиться, с одной стороны, большей технической простоты и доступности туберкулиновых проб, с другой — повышения степени их точности и чувствительности.

При оценке результатов туберкулиновых проб принято учитывать два основных компонента — характер и размеры зоны папулы (индурации, инфильтрации) и зоны эритемы (гиперемии). Относительно удельной значимости каждого из этих компонен-