

К лечению сифилиса русскими препаратами висмута.

С. Я. Голосовкера и Г. Я. Клебанова.

В последние годы в терапию сифилиса введено, под разными названиями, громадное количество различных препаратов висмута. Мы здесь встречаем водные растворы солей последнего (sigmuth. nadisan), маслянистые взвеси растворимых соединений висмута (trepol), маслянистые взвеси нерастворимых соединений его (quinby, bismogenol, milanol), препараты с висмутом в коллоидальном состоянии (neotrepol, bisdiasparol), смешанные препараты висмута (spirobismol, casbis) и пр. Большинство этих препаратов содержит BiO . в ряде их в молекулу соли введены хлор, иод и сера. Содержание металлического висмута в препаратах колеблется от 5 до 96%.

К русским препаратам висмута относятся бисмутогви, биохинол и бисмоверол¹⁾. Бисмутогви представляет собой 10% взвесь bism. bitartarici, содержащую около 40% металлического висмута. Биохинол—это 10% взвесь соли, содержащей 20% Bi metallici , 30% хинина и 50% иода. Бисмоверол, представляющий собой 10% взвесь сложного соединения висмута и виннокаменной кислоты, является значительно более богатым по содержанию Bi ,—соединение это содержит около 65—67% Bi met .

Примененные нами обычные препараты висмута, как bism. salicyl. и дерматол по своему терапевтическому действию оказались значительно уступающими вышеозначенным препаратам, ибо структура молекулы висмутового соединения, величина аниона соединения, всасываемость играют большую роль в действии препарата, влияя и на его токсичность.

На чистом лечении бисмутогви у нас находился 51 больной, в том числе с первичным сифилисом—3, со вторичным свежим сифилисом—29, с рецидивным—18, с третичным—1. На комбинированном лечении бисмутогви и неосальварсаном нами было проведено 15 больных.

Бледные спирохэты с поверхности склероза и мокнущих папул (прослежено на 15 случаях) исчезали после 4—5 к. с. бисмутогви, т. е. на 4-й—5-й день, причем после 2 к. с. спирохэты были заметны уже в ограниченном количестве, а после 3 к. с. встречались лишь в единичном числе. Таким образом исчезновение спирохэт после бисмутогви происходит значительно медленнее, чем после препаратов As. Действие бисмутогви в отношении исчезновения спирохэт с поверхности сифилитических

¹⁾ Бисмоверол испытан нами всего на 4 больных. Терапевтическое действие его на этом небольшом материале оказалось в общем одинаковым с действием бисмутогви.

эффлоресценций аналогично действию немецких препаратов. Так, после спиробисмола спирохэты исчезают через 3 дня, после бисмогенола—через 1—2—6 дней.

Количество вводимого нами в течение курса лечения бисмутогви колебалось от 20 до 30 к. с., что соответствует 0,8—1,2 Bi metal. Инъекции делались в течение 6—7 недель по 1—2 к. с. В начале лечения инъекции производились ежедневно, потом с перерывами в 1—2 дня.

Клинические явления под влиянием лечения бисмутогви исчезали весьма быстро,—эпителиализация склероза начиналась уже после первых инъекций препарата, полное же рассасывание его отмечалось после 7—12 к. с.; слизистые папулы полости рта пропадали после 4—6 к. с., мокнущие папулы на половых частях и около заднепроходного отверстия после первых инъекций препарата становились суше и плотнее, принимая синевато-фиолетовый оттенок, а после 5—8 к. с. от них оставались лишь пигментные пятна. Гипертрофические папулы рассасывались медленнее. Исчезновение розеолезных высыпаний и папулезных эфлоресценций в области туловища и конечностей отмечалось только к середине курса лечения. Сифилитические железы медленно уступали действию Bi,—только к концу курса они приходили к норме. Таким образом в первые три недели после начала лечения исчезали клинические проявления, особенно заразного периода сифилиса. В случаях, проведенных на смешанной терапии бисмутогви и неосальварсаном, все клинические явления исчезали значительно быстрее.

Под влиянием терапии общее состояние больных быстро улучшалось. Увеличение веса их на 0,4—4,6 кило отмечалось в 63%, уменьшение веса (от 0,4 до 3,2 кило)—в 27%, неизменным вес остался в 10%. В части случаев мы имели вначале небольшое падение в весе, а к концу лечения—увеличение. При смешанной терапии увеличение веса наблюдалось нами в 62%, уменьшение—в 38%. Применение мелких доз, в 1 к. с., в течение всего курса давало лучшие результаты в смысле увеличения веса, чем дозы в 1,5—2 к. с.

Повышение t^0 до 37,2—37,5° в первые дни инъекций наблюдалось нами в 80% случаев, в особенности при свежих сифилидах. Одновременно с этим отмечалась и головная боль. Реакция Нерхгеймера наступала медленно, держась 3—4 дня. Из общих жалоб следует остановиться на отмечавшихся иногда сухости в глотке, металлическом вкусе во рту и чувстве тяжести в области живота после первых инъекций. В нескольких случаях у больных наблюдались запоры. Инъекции бисмутогви были несколько болезненны, причем иногда инфильтрат без воспалительных явлений держался долгое время. В одном случае, проведенном амбулаторно, нам пришлось прервать лечение бисмутогви, так как после каждой инъекции развивался инфильтрат с образованием абсцесса.

Наиболее частым явлением во время лечения бисмутогви следует считать образование висмутовой каймы (60%). Гингивиты отмечались в 12%, сопровождалась разрыхлением десен, болезненностью при жевании, foetor'ом ex ore. Стоматиты наблюдались в 4%, с язвенным распадом на боковых поверхностях слизистой щек и языка, яркого синевато-фиолетового окрашивания, дававшие сильную болезненность и долго державшиеся. Висмутовая кайма наблюдалась, главным образом в области десен нижних резцов, в первые две недели после начала лечения. Гин-

гингивы и стоматиты выступали в середине и к концу курса лечения, а иногда и через некоторое время после окончания висмутовой терапии.

Токсические явления со стороны почек, несмотря на большое количество введенного препарата, носили доброкачественный характер. Только в 2 случаях, при одновременном присутствии белка, в моче отмечались в осадке гиалиновые и зернистые цилиндры. Наблюдаемые во время лечения токсические явления со стороны кожи носили временный характер. В одном случае после 2 к. с. бисмутогви у больного появилась сыпь уртикарного характера, не сопровождавшаяся зудом; после небольшого перерыва в лечении сыпь исчезла. В другом случае после 13 к. с. препарата в области груди появились высыпания величиной в булавочную головку, несколько возвышавшиеся над уровнем кожи.

Действие бисмутогви на реакцию Wassermann'a оказалось слабее действия препаратов мышьяка: мы наблюдали изменение реакции к концу курса лечения из положительной в отрицательную в 40⁰%, ослабление реакции в 32⁰%, неизменной осталась реакция в 28⁰%. По данным Weckesser'a при комбинированном лечении (Bi и Neos) реакция осталась положительной в 25⁰%, при висмутовой терапии — в 50⁰%. Таким образом бисмутогви является сильно действующим антисифилитическим средством, которое должно оцениваться выше препаратов ртути, но слабее препаратов неосальварсана.

Следующий, испытанный нами, препарат — биохинол был применен нами в 45 случаях: в 1 случае первичного сифилиса, 11 — вторичного свежего, 18 — рецидивного и 15 — третичного. Количество вводимого за курс препарата колебалось от 30 до 40 к. с., что соответствует 0,6—0,8 Bi metal. Инъекции препарата делались большей частью ежедневно по 1 к. с. или по 2 к. с. через день. Спирохеты с поверхности склероза и папул исчезали после 4—6 к. с. препарата. Отмечалось также быстрое исчезновение слизистых и мокнущих папул: после первых инъекций биохинола последние становились суше и плосче, а после 5—9 к. с. рассасывались, обычный же папулезный сифилид уступал лечению медленнее.

Что касается действия препарата на проявления гуммозного периода, то быстрота рубцевания язвенных поверхностей, оказалось, зависит от характера поражения: поверхностный узловатый язвенный сифилид в наших случаях рубцевался при введении 10—15 к. с. препарата, причем после первых инъекций его отмечалось усиление отделяемого с поверхности язв, после 4—6 к. с. язвенная поверхность очищалась и гранулировалась, площадь ее быстро уменьшалась, и на третьей неделе после начала лечения наступало рубцевание. Язвы глубокого узловатого сифилида труднее и медленнее поддавались воздействию биохинола. — язвенная поверхность уменьшалась в объеме (на 75⁰%) лишь к концу лечения, а полное рубцевание язв наступало большей частью через 2—4 недели после окончания курса. В 2 случаях не вскрывшиеся гуммозные узлы под влиянием терапии полностью рассосались. Таким образом мы могли констатировать быстрое действие биохинола на различные проявления сифилидов и благоприятное действие его при третичных формах.

Действие биохинола на реакцию Wassermann'a оказалось слабее такового же препаратов бисмутогви, — переход из положительной реакции в отрицательную наблюдался к концу лечения только в 36⁰%.

Из общих явлений следует отметить повышение t^0 до 37,4⁰ при свежих сифилидах после первых инъекций препарата. Общее состояние

больных при лечении биохинолом быстро улучшалось. Увеличение веса больных на 0,6—7,2 кило наблюдалось в 70%, уменьшение на 0,2—1,6 кило — в 30%.

Из явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в 3 случаях отмечался запор—после первых инъекций биохинола, а в 4 случаях—понос, в том числе один раз после 4 к. с. препарата, остальные разы—в середине и к концу лечения; под влиянием t-гае оріі эти явления быстро исчезли. Висмутовая серо-фиолетовая кайма имела место в 56%, причем она появлялась во вторую половину курса лечения и держалась 1—2 месяца. Развивалась она вначале у краев резцов, на нижних деснах, а к концу лечения были заметна и на верхних. Образование подобной каймы противопоказанием к дальнейшей терапии не служит. В 4 наших случаях появился к концу лечения биохинолом гингивит, сопровождавшийся болезненностью десен при жевании и припуханием подчелюстных желез.

Осложненный со стороны кожи при лечении биохинолом мы не наблюдали. Исключение составляет лишь следующий случай: в 1924 г. мы наблюдали больную с тяжелым, распространенным дерматитом после смешанной ртутно-сальварсанной терапии; в 1925 г. в этом случае было приступлено к повторному лечению, но после первой же инъекции ртути у больной опять появился дерматит; в дальнейшем применялся биохинол, который больная перенесла хорошо; но во время повторного курса лечения биохинолом у ней появился, после 6 к. с. препарата, ряд эфлоресценций папулезного характера в области лица, фиолетово-красного цвета; после 7 к. с. препарата высыпания выступили еще ярче, сопровождаясь явлениями отека в области нижних век. Этот случай подтверждает имеющиеся наблюдения, что у больных, перенесших дерматиты после ртути и мышьяка, часто появляются осложнения со стороны кожи и после висмута. Второй случай дерматита наблюдался нами у одного истощенного больного после применения 2 к. с. биохинола,—на верхних и нижних конечностях и в области живота появились эфлоресценции различной величины и формы, сливного характера, фиолетово-красного цвета; высыпания эти сопровождались небольшим повышением t^0 и зудом, исчезли они в течение недели с последующим шелушением и оставлением пигментации.

Биохинол был применен нами, между прочим, в ряде случаев, где были противопоказаны ртуть и мышьяк, причем результаты терапии были также положительные. В одном случае у больной к концу курса лечения ртутью и неосальварсаном появилась желтуха; через 2 месяца больная эта явилась для повторного курса с папулезным сифилидом в области гениталий; реакция v. d. Bergh'a положительная; лечение биохинолом больная перенесла без осложнений. В 2 других случаях, упорно-серопозитивных, с сифилитическим поражением печени (у больных было проведено большое количество курсов Hg и Neos), под влиянием биохинола улучшилось общее состояние больных, значительно изменились клинические явления со стороны внутренних органов, реакция Wassermann'a перешла в слабо-положительную. К этому следует присоединить еще ряд наблюдений, свидетельствующих, что больные вообще лучше переносят биохинол, чем препараты ртути.

Картина крови при терапии сифилиса солями Bi изучалась многими авторами. Betz находит, что в начале инъекций Bi изменяется количество нейтрофилов и эозинофилов, к концу же лечения наблю-

дается лимфоцитоз. Повышенный лейкоцитоз объясняется токсическим действием препаратов Bi, лимфоцитоз—аллергией. Красные кровяные шарики, уменьшаясь в количестве в первые дни инъекций, к концу курса приходят к норме. Мы исследовали изменения крови в 14 случаях свежего и рецидивного сифилиса, где было применено лечение биохинолом; количество красных кровяных шариков уменьшилось после первых инъекций биохинола у всех больных, причем в 9 случаях к концу лечения мы имели увеличение числа эритроцитов, а в 5 количество их уменьшилось. Лейкоцитоз вначале лечения наблюдался нами во всех случаях. К концу лечения увеличение количества белых кровяных шариков осталось у 10 больных, за счет увеличения числа лимфоцитов.

Особенно важно отметить хорошие результаты при применении биохинола у детей (15 случаев). Дети до 5 лет получали у нас от $\frac{1}{8}$ до $\frac{1}{4}$ дозы взрослого, от 5 до 8 лет— $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$, от 8 до 12 лет— $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ дозы. Общее состояние детей при такой терапии быстро улучшалось, клинические явления сглаживались.

На смешанном лечении биохинолом и неосальварсаном нами было проведено 25 больных, причем у них можно было констатировать более быстрое исчезновение клинических явлений, чем при лечении одним биохинолом, особенно в случаях с гипертрофическими папулами и при глубоких язвенных сифилидах.

Судя по клиническим наблюдениям других авторов и на основании вышеизложенного следует признать, что русские препараты висмута не уступают по своему терапевтическому эффекту идентичным заграничным препаратам.

Что касается вообще вопроса о применении висмута при сифилисе, то, по нашему мнению, вопрос этот должен становиться не в плоскости замены ртути или мышьяка, а в обогащении арсенала противосифилитических средств новыми, сильно действующими препаратами. Проблема терапии сифилиса еще далека от своего разрешения. Только совокупность ряда факторов, как поднятие неспецифического иммунитета и правильная комбинация противосифилитических средств, приблизит нас к разрешению задач терапии lues'a.

Сифилитический процесс возбуждает в тканях образование лимфоцитарных инфильтратов, и цель всякой терапии, в том числе и висмутовой,—уничтожить спирохеты и помочь борьбе липолитических лимфоцитов против липоидных антигенов. Чтобы препараты Bi действовали, необходимо, чтобы они превращались в белковые соединения, которые, по Se i, трансформируются через сыворотку крови и красные кровяные шарики.

На основании наших клинических наблюдений мы должны прийти к заключению, что препараты висмута занимают среднее место между ртутью и неосальварсаном. Висмутотви, как и бисмоверол, следует употреблять только у крепких больных, биохинол хорошо переносится всеми больными. Вследствие того, что токсические явления со стороны почек и полости рта к концу лечения усиливаются, в связи с увеличением количества выделяемого висмута, интервалы между инъекциями во вторую половину курса следует удлинять. Все осложнения, которые мы встречаем при висмутовой терапии, требуют особого внимания, главным образом со стороны исследования почек. Исследования мочи больных на присутствие белка недостаточны,—требуется исследование центрифугата на форменные элементы и висмутовые клетки.