

Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Висмутовые препараты при лечении сифилиса. Проф. И. А. Смородинцев:

I. Введение.

Висмут был известен уже в 15 веке Василию Валентину; его открытие связывают с именем Парацельса (1493—1541), но до самого последнего времени Вi находил весьма ограниченное применение в терапии, почти исключительно в виде *Magisterium Bismuthi* $\text{Bi}(\text{OH})_2 \text{NO}_3$ при диаррее¹⁾, и лишь в двадцатых годах этого столетия он привлек к себе усиленное внимание терапевтов и выступил серьезным конкурентом ртути и мышьяку при лечении сифилиса.

Первые попытки в этом направлении были сделаны Balzer'ом²⁾, который предложил инъекции аммиачнолимонного соединения Вi при сифилисе. К сожалению, подкожные впрыскивания названного препарата чрезвычайно болезненны, и потому применение его было очень ограничено. Оно вновь возобновилось при испытании других препаратов, благодаря стараниям Santon'a и Robert'a³⁾, Sazerac'a и Levaditi⁴⁾.

Трипаномоцидные и спиролюцидные свойства у Вi гораздо сильнее выражены, чем у Hg, Au и Pt. Повидимому, существует известное соотношение между молекулярным весом и паразитотропными свойствами металлов—чем выше молекулярный вес, тем больше у него целительная сила⁵⁾. Кроме того, немаловажное значение для физиологической активности и терапевтического эффекта имеет наличие изотопов.

При лечении сифилиса висмут занимает среднее положение между ртутью и салварсаном: он часто действует не хуже мышьяка, но лучше ртути и менее ядовит. Вi незаменим в тех случаях, где As противопоказан при сифилисе⁶⁾.

Трипаномоцидные свойства Вi, которые были подмечены уже Roehl'em⁷⁾ и Ehrlich'ом⁸⁾, очень не велики, так что опыты с трипанозомами мало дают для выяснения химиотерапевтических особенностей этого металла, при сифилисе же при помощи висмута можно достичь полной стерилизации⁹⁾, и нерастворимые препараты Вi принадлежат к числу наименее токсичных спирохэтоцидных средств¹⁰⁾. Быстро всасывающиеся препараты Вi (как водные эмульсии)¹¹⁾ обладают большей ядовитостью¹²⁾. Поэтому нерастворимые в воде препараты Вi характеризуются лучшим химиотерапевтическим эффектом по сравнению с растворимыми в воде.

Для усиления целительного действия Вi-препарата очень важно подольше задержать его в организме, и потому одновременное введение КJ противопоказано

¹⁾ J. Hochradel. Münch. med. Ws 75, 177, 1928.

²⁾ Balzer. Soc. biol. 41, 537, 1889.

³⁾ Santon et Robert, Ann. Past 30, 1916.

⁴⁾ Sazerac et Levaditi. C. r. 1921 20 V; Soc. biol. 1922 29 IV.

⁵⁾ C. Levaditi, A. Girard et S. Nicolaou, C. r. 181, 163, 1925.

⁶⁾ O. L. Levin. Am. Med. 19, 717, 1924; C. F. Chenoy, Ind. med. gaz. 59, 28, 1924; R. J. G. Parnell, J. Stat. med. 34, 49, 1926.

⁷⁾ Roehl, Zs. Immun. 1908, 1.

⁸⁾ P. Ehrlich, Berl. 1909. H. 1.

⁹⁾ G. Levaditi, C. r. 184, 783, 1927.

¹⁰⁾ J. C. Hopkins, Journ. am. med. ass. 83, 2087, 1924.

¹¹⁾ S. Lomhold, Ann. dermat. et syph. 6, 170, 1925.

¹²⁾ L. G. Reinhauer и F. M. Jacob, Am. journ. syph. 9, 213, 1925.

(наоборот, его следует назначать при признаках отравления Bi). Более медленное выведение Bi с мочей устраняет опасность для почек. На этом основании растворимые в липоидах препараты заслуживают большого внимания, и здесь особенно ценным оказалось комбинированное введение нерастворимых Bi препаратов вместе с лецитином, который отличается способностью переводить суспензии в коллоидные и даже молекулярно дисперсные растворы.

Итак, важным условием для успешной висмутовой терапии является хорошая растворимость препарата в липоидах, прочность Bi-соединения и склонность выделяться из организма больше с калом, чем с мочей. Лецитин одарен способностью отклонять выведение Bi с мочи на кишечник. Добавление лецитина повышает трепонемотидную силу Bi-препаратов и устраняет побочные влияния их.

Лецитин не влияет на растворимость таких соединений, как основной азотнокислый, фосфорнокислый и виннокислый висмут, но он повышает растворимость подистого, холалевокислого, фенилхиолин-карбонвокислого висмута, бисмофаноля (Quinby), пентависмута (trimethylcyclopentamethylaethersaures Bi), образуя с этими веществами комплексные химические соединения, так что H₂S из них не выделяет BiS₃.

Лечение сифилиса висмутом вышло из стадии пробных опытов. Теперь установлено, что препараты Bi не уступают большинству ртутных соединений, хотя они и действуют медленнее, чем салварсан. Перед нами стоит задача подобрать такой препарат, который при минимальном раздражении и возможно меньшей общей ядовитости оказывал бы наибольшее антипаразитарное влияние. Общим недостатком большинства Bi-препаратов, от металлического Bi до сложных органических комплексов, является то, что они вводятся в виде суспензий. Суспензии нестойки, скоро оседают и исключают возможность строгой и точной дозировки. Препараты, содержащие выше 7% Bi, влекут опасность эпителурии, цилиндрурии и альбуминурии.

2. Лечебные препараты висмута.

В текущем десятилетии на рынок выброшено колоссальное количество Bi препаратов, которые усердно рекламируются. Для удобства краткого обзора мы их разделим на три группы: I неорганические, II органические¹⁾ и III патентованные препараты точно не указанного состава.

I. Неорганические препараты Bi.

Металлический Bi по трипановидному действию превосходит маталлический мышьяк¹⁾. Внутримышечное введение тонкой суспензии металлического Bi предохраняет кроликов от заражения сифилисом в течение 3—6 месяцев²⁾. Препарат испытан и на людях³⁾.

При лечении сифилиса с успехом применялись амальгама Bi⁴⁾ (75г Bi+25г Hg нагревают до 350°) и коллоидный висмут⁵⁾. Переход в коллоидное состояние, благодаря изменению дисперсности, позволяет устранить некоторые побочные влияния, напр., разбвдающее действие или болезненность, причиняемую свертыванием белков, при сохранении терапевтической ценности препарата⁶⁾.

Коллоидный Bi, приготовленный из фосфорнокислого висмута и белка, не изменяется при нагревании до 110°, высушивании, замораживании, разбавлении равным объемом физиологического NaCl, пропускании сероводорода. Препарат не причиняет раздражения при введении под кожу; дозы 0,02—0,03г на кило вызывают лишь легкое отравление у собаки, тогда как 0,02г фосфата Bi всегда ока-

¹⁾ R. Sazergas и R. Vauris, Soc. biol. **99**, 372, 1928.

²⁾ L. Fournier и A. Schwarz, C. r. **182**, 545, 1926.

³⁾ C. Levaditi, Lancet, 1926, 1, 215.

⁴⁾ I. Huerre, Soc. de therap. 1921; Industrie chimique **9**, 261, 1922.

⁵⁾ L. Tirelli, Boll. chim. farm. **61**, 673, 1922.

⁶⁾ A. Kuhn и H. Pirsch, Koll. Beih. **21**, 78, 1925.

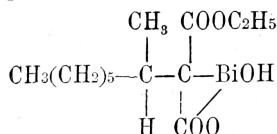
⁷⁾ G. M. Dyson, Pharm. journ **120**, 242, 348, 582, 1928.

зываются смертельными¹⁾. Отложения углекислого Bi [(BiO)₂CO₃] в тканях трудно всасываются и предохраняют кролика от заражения сифилисом²⁾. Мышьковокислый висмут также был испытан при лечении сифилиса³⁾.

II. Органические производные Bi.

Из органических препаратов висмута чаще всего употребляются соединения его с оксикислотами: молочной, лимонной, субгалловой⁴⁾, триоксисбензойной⁵⁾, салициловой⁶⁾ и особенно виннокаменной⁷⁾, непостоянного состава⁸⁾.

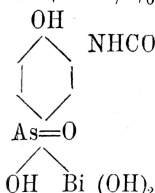
Levaditi и его сотрудники изучили токсические, профилактические и терапевтические свойства основной Bi соли α-карбоксэтил-β-метилновиковой



кислоты и нашли, что она обнаруживает стерилизующее действие во всех стадиях сифилиса¹¹⁾.

Испытаны также соединения Bi с натреном⁹⁾, атоксилом¹⁰⁾ и стоварсолом.

При смешении стоварсола с бисмутилвиннокаменной солью в осадок выпадает основная висмутовая соль ацетилоксиминофениларсиновой кислоты, содержащая 40,2% Bi. Терапевтический индекс этого препарата равняется 1/10; в дозах



0,2г. на кило он стерилизует организм кролика, зараженного сифилисом¹²⁾.

Содержание As в препарате устраняет вредное побочное влияние Bi¹³⁾. Препарат с успехом выдержал испытания при трипаномозе и экспериментальном спириллезе¹⁴⁾.

Получено соединение, содержащее три бактерицидные элемента As, Hg и Bi: основная висмутовая соль 3-ацетиламино-4 окси-5 оксимеркуро-бензоларсоновой кислоты—C₈H₉O₇N As BiHg; препарат в воде не растворяется¹⁵⁾.

Терапевтически наиболее активным препаратом Bi при лечении сифилиса Gimsa считает COONaCHOBiOCHOBiOСООBiO. 2H₂O. Препарат хорошо растворяется в воде; Bi осаждается из него H₂S, но не NaOH. Некоторые тартраты Bi при интравенозном введении оказываются в 10 раз более ядовитыми и в 10 раз сильнее действуют на спирохэт, чем при впрыскивании под кожу. Симптомы интоксикации и Bi-альбинурии продолжаются 2—3 дня¹⁶⁾.

III. Патентованные препараты Bi.

Число патентованных препаратов весьма велико и непрерывно продолжает расти. Нижеследующая таблица дает представление о содержании Bi в патентованных препаратах.

- ¹⁾ A. Chistoni, Arch. di farm. **40**, 23, 1925.
- ²⁾ Kolle, D. med. Ws. 1924, 32.
- ³⁾ Tirelli, l. c.
- ⁴⁾ R. Sazerac и C. Levaditi, C. r. **173**, 1201, 1921.
- ⁵⁾ H. Grenet, H. Dronin и L. Richon. Bull. acad. med. **87**, 658, 1922.
- ⁶⁾ O. M. Gruhzit, Arch. of. dermat. **13**, 195, 1926.
- ⁷⁾ R. Sazerac и C. Levaditi, l. c.; L. Fournier и L. Guénot, Ann. Past. **36**, 14; Escher, ibid **36**, 859, 1922; I. C. Hopkins, l. c. и др.
- ⁸⁾ L. Barthe, Bull. soc. pharm. Bordeaux, **60**, 20, 1922; L. E. Warren, Journ. amer. med. assoc. **84**, 1067, 1925.
- ⁹⁾ O. Fischer, Münch. med. Ws. **74**, 483, 1927.
- ¹⁰⁾ H. Grossmann, Med. klin. **22**, 734, 1926.
- ¹¹⁾ C. Levaditi, V. Sanchis-Bayarri, R. Schoen и J. Manin Ann. Past. **42**, 1489, 1928.
- ¹²⁾ C. Levaditi, C. r. **180**, 1971, 1925; **184**, 783, 1927.
- ¹³⁾ L. Fournier и A. Schwartz, C. r. **180**, 1973, 1925; Л. Попов, Soc. biol. **93**, 577, 1925.
- ¹⁴⁾ S. Nicolau, A. Doskocil и J. A. Galleway, Soc. biol. **93**, 580, 1925.
- ¹⁵⁾ E. Maschmann, Arch. Pharm. **263**, 721, 1925.
- ¹⁶⁾ G. Giemsa и W. Weise, Klin. Ws. **2**, 1258, 1923.

ТАБЛИЦА I.

№	Название преп.	Фирма	% Bi	№	Название преп.	Фирма	% Bi
1	Бисмофаноль .	Riedel	2 ⁰ / ₀	10	Треполь . . .	Chenal Paris .	6,4 ⁰ / ₀
	Спиробисмоль..	Ch - ph. Hom- burg	3,5		Миланоль . .	Altensted . .	6,6
	Бисмутан. . .	Chem. f. Stroch.	4,8		Эмбиаль . . .	Merck	7,0
	Олезаль . . .	Höchst	5,0		Бисмарсан . .	Stella Hamburg.	7,5
5	Олеобисмут. .	Hoffmann Le Roche	5,0	15	Касбис. . . .	Casselba Co. .	10,0
	Надисан . . .	Kalle Co . . .	5,0		Собисмаль . .	Aniluf. . . .	10,0
	Бисмогеноль .	Tosse Hamburg	5,96		Мезуроль. . .	Leverkusen. .	11,0
	Бисуспан. . .	Heyden	6,0				

В некоторых случаях *mesoaortitis luetica*, когда противопоказаны другие *diuretica*, спиробисмоль²⁾ оказался весьма полезным мочегонным¹⁾.

Сравнительное исследование влияния спиробисмоля и бисмогенола на почки у 260 пациентов показало, что при бисмогеноле (2 раза в неделю по 1 см³ 0,059 Bi) чаще наблюдается цилиндрурия (в 40‰), чем при спиробисмоле (22‰) (2 раза в неделю по 1,5 см³ 0,052 Bi). Это, быть может, объясняется тем, что Bi спиробисмоля покидает организм преимущественно через кишечник, а не через почки³⁾. Однако, применение бисмогенола в комбинации с сальварсаном надо отнести к числу наиболее действительных способов лечения первичного сифилиса. Значительное число случаев вторичного и третичного сифилиса также хорошо поддаются бисмогенолю⁴⁾.

Треполь (Na-K—BiO-тарtrat) также рекомендуется при лечении сифилиса. Правда, он уступает сальварсану, но дешевле последнего⁵⁾ и в дозе 0,1 г. на кило стерилизует организм кролика, зараженного люесом⁶⁾.

При испытании ряда Bi препаратов (треполь, неотреполь, мутаноль, Quinbu, бисмогеноль и проч.) лучше других оказался эмбиаль⁷⁾. Эмбиаль представляет растворимый в масле препарат Bi, который особенно рекомендуют в качестве безопасного и действительного средства при сифилисе⁸⁾. При внутримышечном введении эмбиаль дает хорошие результаты при раннем сифилисе и применение его не сопровождается вредными побочными влияниями⁹⁾. На основании опытов на животных и клинических данных эмбиаль следует отнести к наилучшим лечебным препаратам висмута; его преимущество перед препаратами, дающими суспензии, обуславливаются, повидимому, его липондорастворимостью.

Мезуроль Bayer'a, 20‰ масляная суспензия основной висмудовой соли монометилового эфира диоксibenзойной кислоты (55‰ Bi), хорошо переносится, характеризуется безболезненностью уколов¹⁰⁾, не раздражает почек, но вызывает лихорадку и понос¹¹⁾.

Паллицид (трибисмутилвиннокислый натр) при внутривенном введении кроликам, зараженным сифилисом, оказался в 10 раз более ядовитым, чем при внутримышечном, а целительный эффект от этого лишь слабо усиливается. Повы-

¹⁾ W. Robitschek, Med. klin **21**, 626, 1925.

²⁾ 3,0Bi+7,5J+4,5 chinini в 100 см³ масла, содержащего лецитин.

³⁾ A. Heimann-Trosien, Klin. Ws **4**, 1963, 1925.

⁴⁾ Ган, Журн. для усов. врачей, № 5, литер; отд. отт.

⁵⁾ W. Holland, Norsk. Magaz. laeg. **21**, 955, 1923.

⁶⁾ C. C. Levaditi, C. r. **184**, 783, 1927.

⁷⁾ F. Plaut и P. Mulzer, Münch. med. Ws. **70**, 487, 1923; **72**, 1786, 1925.

⁸⁾ O. Dahmen, Münch. med. Ws. **72**, 1548, 1925.

⁹⁾ W. Henck, Münch. med. Ws. **72**, 1788, 1925.

¹⁰⁾ G. Scherber, Wien. med. Ws. 1924, № 40.

¹¹⁾ A. Poschacher, Acta dermatol. **6**, 7, 1926.

шенная ядовитость объясняется быстрым распределением и большой нагрузкой почек. Этот препарат очень скоро исчезает из тока крови и фиксируется тканями, в том числе и пораженными сифилисом¹⁾.

Саллоэн, абсорбиционная комбинация Bi и As, при введении в вену нарушает равновесие коллоидов сыворотки, изменяет рефракцию, вязкость и поверхностное натяжение. Bi медленно удаляется через почки и кишечник, и препарат долгое время сохраняет свое влияние на организм²⁾, действует аналогично сальварсану³⁾.

Далее *Бисмофанолю*⁴⁾ Riedel'я (26% суспензия Bi в масле), *бисмуколь*, *моатоль*⁵⁾, *бисмутаидолю*⁶⁾ (коллоидный раствор Bi в сахаре) и *пентависмут*⁷⁾ были с успехом испробованы при лечении сифилиса у животных и людей.

Но наибольший успех в терапии сифилиса выпал на долю препаратов, в состав которых входит иод, хинин, и лецитин наряду с Bi в масляной эмульсии—*Quinby*⁸⁾, „*Гомбург*“ 194⁹⁾, *необисмосальван*¹⁰⁾, русский *биохинолю*¹¹⁾ и др. Эти препараты хорошо всасываются, отличаются быстрой и высокой трепонемоцидной силой, при незначительном количестве Bi, долго остаются в теле, сохраняя всю свою активность, и обнаруживают слабую склонность переходить в растворимые в воде соединения. В комбинации с сальварсаном, необисмосальван особенно хорошо действует при врожденном сифилисе¹²⁾.

3. Доза.

Инъекции масляной эмульсии следует делать сухим шприцем глубоко в ягодичные мышцы по 0,5—1,0—2,0 см³ два раза в неделю, в общем 0,45—0,6 г. Bi. 10—12 инъекций по 0,2—0,3 г висмутнатровой соли виннокаменной кислоты в масляной эмульсии оказывают чрезвычайно могущественное противосифилитическое действие¹²⁾.

ТАБЛИЦА II.

Название препарата	Dosis letalis pro kilo веса кролика	Dosis curativa pro kilo	Название препарата	Dosis curat pro kilo веса человека
Na—Bi—тарtrat	0,022	0,002 ¹⁶⁾	Спиробисмоль (Bi)	0,052
„	0,045 ¹³⁾		Бисмегенол (Bi)	0,059
K - Bi—тарtrat	0,200	0,01	Треполь	0,1
Na—Bi—пирtrat больше	0,3		Коллоидный Bi .	0,02—0,03 ¹⁷⁾
Na—Bi тиосульфат ¹⁴⁾ . .	0,300		Стоварсол Bi . .	0,2
Bi—салицилов ¹⁵⁾	2,0			

¹⁾ S. Sei и W. Weise, Arch. Sch. Tr. **29**, 554, 1925.

²⁾ A. Memmesheimer, Zs. exp. Med. **47**, 454, 1925.

³⁾ E. Hoffmann и E. Uhlmann, D. med. Ws. **51**, 1443, 1925.

⁴⁾ I. Prochmick, D. med. Ws. **53**, 1562, 1927.

⁵⁾ S. La Mendola, Arch. farm. sp. **39**, 104, 1925.

⁶⁾ R. van Saceghem, Soc. biol. **93**, 1046, 1925.

⁷⁾ G. Giemsa и G. Sei, Arc. Sch. Tr. **23**, 20, 1924.

⁸⁾ F. и Ch. RATHERY и J. Richard, Paris médic. 1923, № 31.

⁹⁾ C. Levaditi и S. Nicolau, Ann. Past. **38**, 179, 1924.

¹⁰⁾ E. Tüdös, Wien. klin. Ws. **40**, 1510, 1927.

¹¹⁾ Ф. И. Тарсий и Г. П. Девоянц, Южн. мед. ж. 1926, № 3/4, стр. 65.

¹²⁾ L. Fournier и L. Guénol, Ann. Past. **36**, 14, 1922.

¹³⁾ Для кошки, G. A. Masson, Journ. pharm. **30**, 121, 1926.

¹⁴⁾ C. S. Leonard, Journ. pharm. exp. th. **27**, 89, 109, 121, 1926.

¹⁵⁾ O. M. Gruhsit, Arch. of dermat. **13**, 195, 1926.

¹⁶⁾ J. C. Hopkins, J. am. med. assoc. **83**, 2087, 1924.

¹⁷⁾ A. Chistoni, Arch. di farm. **40**, 23, 1925.

Kolle¹⁾ изучил ряд комплексных соединений висмута (с фруктозой, маннозой, маннитом, фенилглициновой кислотой и проч.) и нашел, что почти всегда *dosis curativa* ближе к *dosis tolerata* и в лучшем случае терапевтический индекс равняется $1/2$.

Терапевтический индекс для основной висмутовой соли стоварсола равняется $1/10$ ²⁾, для Na-Bi—тартрата $1/15$ ²⁾, K-Bi—тартрата— $1/75$, а для нерастворимых препаратов висмута— $1/100$.

Бактерицидные свойства Bi-Na—виннокаменной соли резко выражены по отношению к *Staphylococcus aureus*, развитие которого задерживается в разведении 1:400000, между тем как *Streptococcus* и *basil. coli* развиваются в бульоне при 1:2500; впрочем, уже растворы 1:5000 вызывают флоккуляцию в среде и потому более крепкие концентрации нельзя испытывать. Повидимому, *Staphylococcus aureus* более чувствителен по отношению к Bi, чем к Hg ³⁾.

Попытки получить расу спирохет, резистентную к Bi, не увенчались успехом ⁴⁾; вирулентность спирохет при пассажах увеличивается ⁵⁾.

4. Влияние Bi на организм.

Побочное влияние Bi-препараты оказывают на месте применения, в полости рта (стоматиты), желудочно-кишечном канале, почках, печени, кроветворном аппарате, центральной нервной системе, коже и проч. ⁶⁾.

При лечении сифилиса препаратами Bi в 30% случаев происходит повреждение почек, в 25% наблюдается цилиндрурия и в 20%—белок ⁷⁾.

Треполь в масляной эмульсии вызывает дегенеративные явления в почках с профузным выделением эпителиальных клеток в моче, не содержащей белка. Такие же явления замечаются в почках и у кроликов при отравлении Bi ⁸⁾. Но все же Bi действует не столь вредно на почки, как ртуть, влияние которой с течением времени усиливается. При Bi же, несмотря на продолжающееся лечение, цилиндрурия исчезает, а иногда сменяется эпителиурией. Нахождение в моче цилиндров и эпителия без альбуминурии не может служить дурным показателем. При лечении Bi—препаратами, в отличие от Hg, замечается род „привыкания“ почек, как-бы „иммунизация“ почечного эпителия, если дозы постепенно повышаются ⁹⁾.

Соли Bi обладают почти таким же диуретическим действием, как и соли ртути, но менее ядовиты и поэтому заслуживают предпочтения при лечении отеков ¹⁰⁾. При недостаточности почек значительное количество хлоридов удается удалить через пищеварительный тракт при помощи $(\text{BiO})_2 \text{CO}_3$, который назначается в дозах до 50 г. ежедневно, можно в молоко. Хлориды выводятся в виде BiOCl ¹¹⁾.

Под влиянием Bi-препаратов число эритроцитов не меняется, но количество лейкоцитов и нейтрофилов увеличивается; Bi благоприятствует поступлению белых кровяных телец в ток крови ¹²⁾, а это очень важно, потому что фагоцитоз играет видную роль в механизме уничтожения спирохет: нерастворимые препараты Bi захватываются лейкоцитами и превращаются в растворимые соединения, проявляющие сильное трипановидное действие ¹³⁾.

Малые дозы Bi (1:5000:20000) повышают резистентность эритроцитов *in vitro*, большие дозы уменьшают ее, а высокие (1:500) действуют гемолитически. Так как

1) Kolle, Med. klin. 20, 1097, 1924; D. med. Ws. 1924. № 32.

2) C. Levaditi C. r. 180, 1971, 1925.

3) P. Lemaу и L. Jaboustre, C. r. 179, 1441, 1924.

4) C. Levaditi, Journ. state med. 32, 62, 1924.

5) G. Giemsa, Münch. med. Ws. 72, 377, 1925.

6) J. G. Hekkelmann, Derm. Ws. 80, 508, 546, 585, 1925; литерат.

7) W. Lichtenberg, ibidem, 82, 746, 1926.

8) V. Kollert. U. Straus и R. Rosner, Wien. klin. Ws. 36, 49, 1923.

9) Gily Gil, Ziegl. Beitr. 72, 621, 1923.

10) L. Blum, Soc. biol. 88, 461, 1923; A. L. Molnar, klin. Ws. 4, 1214,

1925.

11) A. Яроцкий, Paris médic. 57, 506, 1925.

12) S. La Mendola, Arch. farm. sp. 39, 104, 1925.

13) R. Sazerac и R. Vauris, Soc. biol. 91, 430, 1924; Ann. Past. 39, 86,

1925.

целительный эффект As при анемии приписывают тому, что As увеличивает резистентность эритроцитов, то Bi следует испытывать при лечении пернициозной анемии ¹⁾.

Препараты Bi дают соединения с эвглобулинами сыворотки ²⁾.

Bi оказался очень действительным при лечении сифилиса нервной системы; неизвестно только, на сколько длительно держатся результаты лечения ³⁾.

5. Всасывание Bi.

Достаточно произвести однократное втирание Bi мази (10% BiCl₃) в кожу одной лапки мыши, чтобы течение нескольких дней констатировать появление Bi₂S₃ в коже другой; начиная с 5 дня, реакция постепенно исчезает. Этот опыт показывает, что происходит равномерное пропитывание тела лекарством и уничтожение им спирокс во всем организме при периодическом введении Bi-препаратов в зараженный организм ⁴⁾. После впрыскивания в мышцы виннокаменного калий-висмута 40—50 мг. на кило через 24 часа его можно открыть в крови и он остается там течение нескольких недель в концентрации до 0,003 мг. на 1 см³ ⁵⁾.

Особенно хорошо всасываются, как уже сказано, препараты Bi, содержащие лецитин, напр., бисмосальван: через 3 дня рентгеном уже не удастся открыть Bi на месте инъекции ⁶⁾. Такие же препараты, как Bismuthum subcarbonicum или subnitricum, при приемах per os не поступают в мочу, и следовательно, совсем не всасываются из кишечника ⁷⁾.

6. Распределение Bi в органах.

Препараты Bi фиксируются органами в таком нисходящем порядке: толстые кишки, почки, селезенка, слюнные железы, мозг и печень ⁸⁾. При введении в ушную вену кролика больше Bi оказывалось в легких, при введении в мезентериальную через 1 час в печени найдено 89,6% ¹⁰⁾. Он переходит также в молоко матери, в детское место и к плоду ⁹⁾. Никакого преимущественного накопления Bi в сифиломах не наблюдается: после впрыскивания в мышцы 17,5 мг. в селезенке и почках открывают 44—48 γ (γ—микрограмм=0,001 мг), а в шанкре 1—2 γ ¹⁰⁾. Клетки ретикулоэндотелиальной системы поглощают Bi на подобие фагоцитов и образуют запасы Bi, достаточные для разрушения паразитов ¹¹⁾.

7. Выделение Bi.

Как всасывание, так и выделение Bi не зависят от способа его введения: большая часть Bi выводится с мочей, остальная с калом ¹²⁾. Пока продолжается лечение, в кале выводится постоянное количество Bi, равное $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{7}$ содержания его в моче; но по окончании лечения в кал поступает больше, чем в мочу. Из организма выводится от 15 до 50% введенного Bi, так что в теле остаются значительные запасы его. Скорее всего выделяется Bi после внутривенного введения ¹³⁾: когда впрыскивают по 1 см³ саллюена три раза в неделю, то в моче находят ежедневно по 3 мг Bi и через 3 недели после прекращения лечения по 1—2 мг, а 10 недель спустя все еще по 0,5—0,06 мг; в кале выделяется меньше: 0,5 мг во время лечения и 0,05 мг спустя 6—12 недель по прекращении ¹⁵⁾.

¹⁾ A. Simon, Biochem. Zs. **159**, 424, 1925.

²⁾ H. Bauer и E. Strauss, Zs. physiol. Ch. **149**, 19, 1925.

³⁾ H. Saetre, Norsk. Mag. Laeg **22**, 126, 1924.

⁴⁾ T. Komiyama, klin. Ws. **4**, 2012, 1925.

⁵⁾ C. S. Leonard et A. F. Seibert, Journ. pharm. **33**, 283, 1928.

⁶⁾ J. Weitgasser, Med. klin. **22**, 1305, 1926.

⁷⁾ M. Perrin и S. Ducos, Soc. biol. **92**, 439, 1925.

⁸⁾ A. Lissievici-Dragonesco, Bull. soc. clin. Roum. **6**, 86, 1924.

⁹⁾ S. Levy и E. Selter, Arch. Kinderh. **75**, 281, 1925.

¹⁰⁾ C. Levaditi и A. Girard, C. r. **180**, 402, 1925.

¹¹⁾ C. Levaditi, Lancet 1926, 1, 215; L. Califano, Krankh. **6**, 77, 1928.

¹²⁾ J. Biro, C. A. **20**, 241, 1925.

¹³⁾ W. Eugelhardt, Arch. Dermat. Syph. **156**, 1, 1928.

¹⁴⁾ R. Fabre и M. Picon, Journ. pharm. klin. (8), **8**, 249, 1928.

¹⁵⁾ A. Memmesheimer, Zs. exp. Med. **47**, 454, 1925.

При внутримышечном впрыскивании бисмосальвана выведение его с мочей начинается через 12 часов и держится на определенном уровне в течение 12 дней, а затем понемногу начинает уменьшаться. Быстрое всасывание и медленное выделение характерно для бисмосальвана¹⁾.

После введения в вену кролику 0,05—0,1 г Vi, в виде калийвисмтовой соли виннокаменной кислоты в 5% масляной эмульсии, выведение Vi с мочой прекращается через 8—10 дней. Из эмульсии в парафиновом масле всасывание происходит медленнее и не так регулярно²⁾.

Опыты на собаках, наоборот, показали, что в первые дни после впрыскивания Vi-солей больше Vi выделяется с калом; когда 70% Vi будет удалено, тогда только в моче появится больше, чем в кале. Выделение продолжается по меньшей мере в течение месяца. Если Vi введен путем втирания в кожу, то 93—95% выводятся через кишечник³⁾.

8. Механизм действия Vi на спирохет.

Печень кролика растирается с изотоничным раствором NaCl, осадок отделяется центрифугированием, к жидкости прибавляется равный объем 2% раствора Na—Vi соли виннокаменной кислоты и после некоторого настаивания при 37° в смесь вводится *Trypanosoma nagana* или *Spirillum gallinarum*. Через 90 минут при 30° микроорганизмы становятся неподвижными и умирают, тогда как в контрольном 1% растворе Vi соли (без экстракта) паразиты продолжают оживленно двигаться. Ядовитые производные Vi получают при воздействии его на солевые экстракты из печени, почек, легких, мезентериальных ганглиев, супраренальной капсулы, яичников, мозга и мышечной ткани кролика. Целая кровь, кровяная сыворотка, яичные белок и желток и дрожжи не дают активных препаратов. Печень курицы, морской свинки, лошади, барана и теленка дали те же результаты, что и печень кролика. Этот токсический дериват Vi был назван бисмоксилем. В отличие от аналогичных производных As, которые действуют только на трипанозом, бисмоксил поражает и трипанозом, и спирилл. Другие соли Vi и даже мелко растертый металлический Vi тоже образуют бисмоксил в печеночных экстрактах, причем растворимые соли оказались более активными. Количество бисмоксила зависит от количества печеночного экстракта и очень мало от концентрации и состава Vi соли в смеси. Повидимому, белки органических экстрактов дают Vi-токсальбумин, аналогичный As-токсальбумину, который получается в присутствии атоксила⁴⁾. В мышцах находят меньше бисмоксила, а мускулатура рыб даже вовсе лишена этого вещества. Новейшие наблюдения показали, что особенно активный бисмоксил дают выделения из органов, богатых глютадионом (надпочечные капсулы). Достаточно 3—400 мг металла на kilo веса кролика, чтобы вызвать иммунизацию и разрушение спирохет и зарубцовывание язв⁵⁾ как у кролика, так и у человека⁶⁾ (180—252 мг на весь курс лечения!). Бисмоксил обладает целым и профилактическим действием при трипанозах и является терапевтическим агентом первого ранга при экспериментальном сифилисе у животных и сифилисе у человека⁷⁾. По мнению других авторов, помимо белков эффект Vi-препаратов усиливается пропорционально содержанию лецитина в органах⁸⁾. Следы Vi в тканях каталитически разрушают паразитов на подобие настоящих ферментов⁹⁾. При помощи Vi-препаратов можно вызвать род „химической вакцинации“ организма, так что животное становится невосприимчивым к заражению в течение 3—6 месяцев—получается состояние подлинного „химического иммунитета“. Na—Vi соль

¹⁾ Weitgasser, l. c.

²⁾ G. Frits, C. A. 19, 2704, 1924.

³⁾ L. Kürth, Bioch. Zs. 150, 173, 1924.

⁴⁾ C. Levaditi и S. Nicolau, C. r 176, 1189, 1923; Journ. state med. 32, 62, 1924 C. r. 179, 939, 1924; Ann. Past. 42, 1489, 1928.

⁵⁾ S. Nicolau, Recherches biochim. sur la mécanisme d'action du bismuth dans les spirilloses et les trypanosomoses. Thèse de Paris, 1925.

⁶⁾ F. Herrmann и E. Nathan, klin. Ws. 4, 1303, 1925.

⁷⁾ C. Levaditi и A. Girard, C. r. 180, 402, 1925.

⁸⁾ C. Levaditi и A. Howard, Soc. biol. 100, 469, 1929.

⁹⁾ L. Fournier, L. Guénot, A. Schwartz и M. Iovanowitch
ibid. 471.

винно-каменной кислоты осаждает каталазу из печеночных экстрактов и этот осадок энергично разлагает перекись водорода. Каталазу нельзя удалить из этого осадка ни промыванием, ни диализом; нагревание до 100° как осадка, так и исходного экстракта уничтожает их каталитическую способность. Осадок *Vi* из печеночного экстракта обнаруживает спириллоидные свойства, тогда как осадок куриного белка с *Vi* этой способностью не обладает и не разлагает H_2O_2 ¹⁾.

9. *Vi* при других заболеваниях.

Препараты *Vi* обнаружили несомненное лечебное и превентивное действие при фрамбезии²⁾ болезни *Sodoku*³⁾, при болезни *Weill*'я (инфекционная желтуха)⁴⁾, геморрое⁵⁾, но они не помогают при сонной болезни⁶⁾ и малярии⁷⁾.

Планирование здравоохранения.

Ф. Г. Мухамедьярова.

11—13 сентября с/г. при НКЗдраве Р.С.Ф.С.Р. состоялось совещание плановых работников и руководителей здравоотделов областей и республик, входящих в состав РСФСР. Открывая совещание, нарком Н. А. Семашко остановился на основных моментах работы органов здравоохранения в периоде социалистического строительства. Он указал на необходимость проведения жесткой плановости в работе, на большое политическое и практическое значение выполнения 5-ти летнего плана здравоохранения и на строгое проведение социально-классового принципа в деле обслуживания населения медико-санитарной помощью. Была подчеркнута необходимость наиболее полного обеспечения медико-санитарным обслуживанием промышленных центров, районов расположения крупных совхозов и колхозов, на что должно быть обращено самое серьезное внимание и выделен максимум средств.

С докладом о контрольных цифрах на 1929/30 г. выступил тов. Коновалов, который указал, что контрольные цифры, как второй годовой отрезок пятилетки, отражают все те установки, которые легли в основу пятилетнего плана. Контрольные цифры составлены с учетом всех тех основных задач, которые стоят перед органами здравоохранения на сегодняшний день. Правда, они не дают возможности широко развернуть наши мероприятия в соответствии с общим темпом развития всего народного хозяйства, но при стопроцентном их выполнении и при соблюдении строгой плановости мы сможем достигнуть крупных результатов, что, главным образом, зависит от правильного проведения нашей политики на местах. Главная наша задача заключается в обеспечении промышленных центров основными видами медико-санитарной помощи, в подтягивании остальных районов (например, горняцких), в обеспечении специальной помощью в городах в первую очередь застрахованных, несмотря на значительный разрыв между обслуживанием города и деревни. Дальнейшее развертывание медико-санитарной сети и новое строительство должны удовлетворять именно этим требованиям. Работа наших учреждений должна быть реорганизована в соответствии со введением 7-ми часового рабочего дня и непрерывной рабочей недели.

¹⁾ A. Maubert, L. Jaloustre, P. Lemay и G. Andreoly, C. r. 180 539, 1925.

²⁾ F. van den Branden и L. van Hoof, Ann. soc. belg. de med. trop. 3, 327, 1924.

³⁾ A. T. Salimbeni и R. Sazerac, C. r. 184, 1497, 1927.

⁴⁾ П. П. Маслаковец, Е. Б. Шейнина и Н. С. Иттер, Микробиологический журнал, 7, 190, 1928; Uhlenhuth и Seifert, C. Bakt. I, 110, 47, 1929.

⁵⁾ E. Horwitz, Therap. d. Gegenn. 1926, H. 3. отд. оттиск.

⁶⁾ F. van den Branden L. van Hoof, Bull. Soc. pathol. expt. 1922, 692.

⁷⁾ O. Fischer, Münch. med. Ws. 74, 483, 1927.