

ВТОРОЙ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
имени Н. И. ПИРОГОВА

АКТОВАЯ РЕЧЬ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
(ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ, УСПЕХИ И ТЕНЕВЫЕ СТОРОНЫ)

Действительный член АМН СССР
профессор А. Ф. БИЛИБИН

МОСКВА—1963

Торжественный актовый день института состоится 25/XI в главном корпусе И-та, аудитории № 2 (М. Пироговская, д. 1)

Понятие химиотерапия включает воздействия, направленные на подавление жизнедеятельности микроорганизмов, возбудителей инфекционного процесса в условиях больного организма. Область химиотерапии очень широкая и многогранная. Химиотерапию можно рассматривать в различных аспектах: химическом, микробиологическом, фармакологическом, биотическом, общебиологическом, генетическом и т. д.

Мы в своем выступлении коснемся химиотерапии и, в частности, антибиотикотерапии только в клиническом аспекте, иными словами, тема нашего выступления посвящена вопросам клинической химиотерапии.

Успехи химиотерапии настолько очевидны, что нет надобности говорить об этом. Известно, что период 1945—1961 гг. многие называют «золотыми годами» лечения инфекционных больных. Мне лишь хотелось коротко суммировать то, что уже достигнуто к настоящему времени, т. к. эта наука молодая и развивающаяся. Если до 1935 года единственным бактериальным заболеванием, против которого существовала эффективная специфическая терапия, был сифилис, то в настоящее время имеется очень немного бактериальных инфекций, которые не поддаются воздействию специфических препаратов. К числу таких заболеваний относятся салмонеллезы, заболевания, вызываемые *V. proteus* и синегнойной палочкой, проказа. Летальность от многих заболеваний сведена к нулю или к десятым долям процента.

Современная химиотерапия — гордость медицинской науки и всей человеческой деятельности. Не только созданы активные препараты против бактериальных заболеваний, но число их непрерывно растет, и ведется работа по созданию таких же активных препаратов против вирусных заболеваний. Составлены характеристики — аннотации химиотерапевтических веществ. Только за

последние 5 лет в руководимых нами клиниках мы наблюдали свыше 12.000 больных, получавших лечение 30-ю различными препаратами. Может создаться впечатление, что для лечения инфекционных болезней остается только нажимать кнопки и все дело будет в порядке. Но так ли уж легко это делать? Оказывается, что нажимать кнопки труднее, чем таскать пудовые детали. Большой список лекарственных препаратов, постоянно расширяющийся, зачастую приводит нас в смущение и даже ставит в тупик, так как применение их требует управления по системе, основанной на знании закономерностей стратегического и тактического порядка.

Богатство антибактериальными препаратами избавляет врача от беспомощности, ликвидирует его пассивность перед лицом опасности для жизни, и в то же время рождает много проблем и вопросов, без разрешения которых пользование многочисленными препаратами вместо пользы может принести вред. Уместно в связи со сказанным задать вопрос: разрешили ли антибиотики и другие антибактериальные средства проблему лечения инфекционных болезней? Нам кажется, что ответить на этот вопрос альтернативно, по формуле «да» или «нет» будет неправильно. Лечить, конечно, стало легче и лечение наше успешно, но зато, какая ответственность! — Химиотерапия освобождает нас от опасностей (летальность, осложнения), но и порождает новые. В лечении антибиотиками и другими антибактериальными препаратами оказалось много противоречий. Мы стоим перед парадоксальными явлениями: чем мы активнее, чем богаче препаратами (антибиотиками), тем больше нужно осмотрительности, тем больше лежит на нас ответственности.

Химиотерапия оказалась сложным разделом медицинской науки как по объему необходимых знаний, так и по трудности освоения ее у постели больного.

В большинстве случаев лечение инфекционных болезней представляется как схема: «врач и лечебный антибиотический препарат». Однако эта схема может быть принята лишь при том условии, если врач наделен специальными знаниями по химиотерапии и клиническим опытом, так как наряду с успехами и достижениями в области лечения инфекционных больных, к сожалению, наблюдается то, что можно выразить лучше всего одним словом «упрощение» применения лечебных химиопрепаратов.

Количество печатных публикаций по этому вопросу очень велико. Показательными являются высказывания некоторых участников VIII симпозиума микробиологов, состоявшегося в Лондоне в 1958 г. и специально посвященного вопросам химиотерапии. Так, например, Р. Нокс сказал, что в настоящее время представляется более целесообразным изучать уже существующие лекарственные препараты, чем открывать новые. В 1960 г. на страницах журнала *Heilberufe* (Chesne J.) появилась статья «Прогресс химиотерапии — счастье или гибель человечества?» Автор в этой

статье приходит к заключению, что прогресс химиотерапии—величайшее благо, но появление статьи с такой постановкой вопроса—явление примечательное, и клиницисты не могут не обратить на это внимание.

В 1959 г. в Женеве прошел Международный симпозиум по лечению химическими и антибиотическими препаратами. Значительная часть симпозиума прошла под знаком «возрождения» сульфаниламидотерапии. В обширной литературе по антибиотической терапии указывается, что в последние годы участились вирусные заболевания. Наряду с другими причинами не последнюю роль играет в этом широкое употребление антибиотиков и других антибактериальных препаратов, которые, подавляя бактерии, способствуют активации вирусов, бывших ранее в латентном состоянии. Laporte A. — 1959, Kabelik J. — 1957, посвящая свое выступление химиотерапии, жалуются на то, что из-за успехов антибиотической терапии незаслуженно отошли на второй план другие методы лечения. При этом Kabelik J. ссылается на пример, когда в США, полагаясь на антибиотики, пришли к тому, что смертность от стафилококковой инфекции оказалась такой же, как и перед эрой антибиотиков.

Приведенное показывает, что проблема химиотерапии не исчерпывается тем, что антибактериальные вещества повысили эффективность терапии. Этого, конечно, химиотерапия добивалась и добилась. Однако, ее значение шире. С развитием химиотерапии возникают: проблема адаптации организма, проблема изменения инфекционного патологического процесса, проблема смены симбионтов, проблема появления резистентности к химиопрепаратам возбудителей, проблема аллергических реакций на введение препаратов и проблема изменения реактивности организма.

Можно сказать, химиотерапия это комета, головой которой является успех в лечении, а хвост — все остальное. Не разбираться в этом остальном будет умалением той пользы, которую она безусловно приносит.

За период расцвета химиотерапии накопился обширный опыт клинического применения различных препаратов и столь богатая литература с различными аспектами изложения, нередко спорного толкования полученных в лаборатории, эксперименте и клинике данных, что назрела настоятельная необходимость обобщения соответствующих материалов. Отсутствие достаточного количества обобщающих работ мешает исследователям, работающим в разных областях, понимать мысли и даже язык друг друга (Р. Нокс, 1958).

Не ставя своей задачей охватить все стороны проблемы химиотерапии, я останавлиюсь лишь на следующих разделах, которые с нашей точки зрения служат препятствием для эффективной химиотерапии. К числу их можно отнести:

1. Упрощенное представление о химиотерапии и механическое использование закономерностей, полученных в лаборатории *in vitro* и в эксперименте.

2. Так называемые побочные действия химиопрепаратов (гср лекарственная болезнь).

3. Феномен появления резистентности возбудителя к химиопрепаратам.

1. Упрощенное представление о химиотерапии начинается с того, что химиотерапия рассматривается не только как мощный эффективный метод лечения инфекционных больных, но и как самодовлеющий, под влиянием успехов которого забываются другие методы лечения. В действительности же применение химиопрепаратов даже самых активных, составляет только часть лечения, хотя во многих случаях и главную часть его. Восторженное отношение к химиопрепаратам и активным агентам, направленным на возбудителя болезни, заслоняет правильный взгляд на антибактериальное лечение, как некоторое насилие над организмом, протекающее с заранее допустимым побочным антифизиологическим действием химиопрепарата (И. А. Кассирский), за которым (действием) нужно бдительное наблюдение, и которому нужно уделять тщательное внимание. В погоне за простотой лечения допускается нередко опрощение, примитивное понимание задач лечения антибиотиками, как чего-то не требующего неустанного к себе внимания и поисков усовершенствования его различными путями.

Хотя основным механизмом действия химиопрепаратов является их антимикробный эффект, реализован он может быть полностью только при условии наличия союзника, которым является функционирующий механизм защитных приспособлений. Это положение выпадает из поля зрения с поражающей частотой. Кроме того, клиническая химиотерапия нередко рассматривается под неверным углом зрения в силу механического переноса догматических установок эксперимента и лабораторных (*in vitro*) данных.

Экспериментальная химиотерапия является родоначальницей клинической химиотерапии, однако она без клинических наблюдений и клинического опыта не в состоянии обеспечить ту цель, которую ставит себе. Именно клинические исследования в области химиотерапии с анализом клинических явлений вносят в науку химиотерапии те черты, те положения, которые оправдывают или хоронят результаты, полученные в эксперименте и лаборатории. Даже испытания и эксперименты на добровольцах не могут заменить в вопросах химиотерапии тщательного клинического наблюдения (Lendle L. — 1962). Если бы все врачи следовали тем положениям и правилам, которые выработал эксперимент, хотя он и необходим, то химиотерапия была бы сведена на нет. Мы отнюдь не отрицаем громадных достижений экспериментальной химиотерапии, но мы всегда должны думать о том, чтобы эти опыты не

сбили нас с правильного пути (Кнох R, 1958). При проведении изысканий и исследований мы часто сталкиваемся с примерами, когда лекарственные вещества, обладающие большой антибактериальной активностью *in vitro*, не оказывают никакого действия при испытании *in vivo*. Еще больший интерес представляют лекарственные вещества, антибактериальная активность которых не проявляется в пробирке, но явно выявляется при испытании в клинике (Hart P. — 1954, Cornfor J. W. — 1951).

Нелегкая задача — правильно определить применение химиопрепарата, что является уделом клинических исследований.

2. Побочные явления при химиотерапии. Одним из самых серьезных явлений, связанных с антибактериальной терапией, нужно считать так называемое «побочное действие». Литература о побочном действии несмотря на то, что она, в основном, появилась только за последние 5—6 лет, весьма обширна. Число опубликованных работ, посвященных этому вопросу, измеряется уже тысячами. Если принять во внимание, что давность введения в практику антибиотиков равняется двум десяткам лет, то самый факт широкого обсуждения побочного действия следует признать делом большой значимости. Однако, несмотря на очевидную, казалось бы, большую роль побочных явлений в деле лечения, роль, которая по мере расширения сферы применения антибиотических препаратов все возрастает, значение этой проблемы является предметом еще не затухших дискуссий.

Часть авторов, не отрицая существования побочных явлений, считает их редкими, встречающимися в основном при индивидуальной непереносимости того или другого препарата (В. А. Шорин, Уэлш, И. А. Кассирский и др.). На этом основании эти авторы полагают, что в литературе значительно преувеличивается опасность осложнений, связанных с употреблением антибиотиков и других антибактериальных препаратов. В частности, авторы считают преувеличенной опасность таких явлений дисбактериоза, как кандидомикоз, опасность подавления защитных механизмов организма. Так, по данным В. А. Шорина, суммарное число побочных реакций при применении всех антибиотиков составляет 2—3%. Однако, если рассматривать количество побочных реакций не в общей сумме по отношению ко всем разнообразным антибиотикам и ко всему разнообразию заболеваний, а изолированно, в отношении к определенным антибиотикам, то количество побочных явлений не может не показаться значительным (табл. 1).

Как видно из табл. 1, процент побочных явлений при лечении разных заболеваний хотя и варьирует в довольно широком диапазоне, все же в большинстве случаев остается очень высоким. Мы не будем останавливаться на частоте побочных явлений, потому что те цифры, которые мы привели и те цифры, которые приводятся в зарубежной литературе (Уэлш и др.), имеют лишь относительное значение. Частота и тяжесть побочных реакций в значи-

тельной степени зависит от многочисленных факторов, в том числе от дозировок, качества препарата, исходного состояния организма и т. п. Более примечательным обстоятельством, заслуживающим того, чтобы его подчеркнуть, является процесс постепенного нарастания во всех странах частоты побочных реакций, вызываемых антибиотиками.

Постепенно количественно возрастающая сенсibilизация антибактериальными препаратами, особенно на фоне возрастающей алергизации населения другими факторами, должна вызывать и вызывает серьезную настороженность как за рубежом, так и в нашей стране. По данным Уэлша, Биккеля и др., у 10% населения США (около 17 млн. человек) имеется тенденция сенсibilизироваться лекарственными веществами. Если принять во внимание, что в Советском Союзе в настоящее время почти каждый человек, достигший 20—30-летнего возраста, уже успел употребить тот или иной антибиотик, то число лиц, потенциально готовых дать ту или иную реакцию на введение химиопрепаратов, получается весьма значительным и ежегодно повышается.

Таблица 1

Частота побочных явлений при лечении антибиотиками

А в т о р ы	П р е п а р а т ы	Число боль- ных	Побочные явления в %
Брискин (хирургические болезни)	Пенициллин Стрептомицин	—	1,9—2,3
Кассирский	Биомицин	—	2—3
Герасименко (коклюш)	Тетрациклин	230	33,5
Покровский (брюшной тиф)	Синтомицин	161	34,8
Змызгова, Устинова, Максимова (брюшной тиф)	Синтомицин Левомецетин	361	29—37
Ростапшов (дизентерия)	Биомицин	568	28,5
Хоменко (дизентерия)	Синтомицин	500	30
Хавкин (туберкулез)	Стрептомицин	427	7,2
Аскаров	Все антибиотики	4200	0,5—60,5
Ярцева (бруцеллез)	Биомицин Левомецетин Синтомицин	150	25
Наша клиника (при всех заболеваниях)	Синтомицин	300	35
	Левомецетин	300	20
	Тетрациклин		
	Биомицин	600	26
Итого		Свыше 8000 больных	0,5—60,5

Ориентируя нас на правильный путь в деле терапии, сами по себе цифры сенсibilизированных вряд ли могут решить вопрос об истинной значимости проблемы побочных явлений. Для этого необходимо разобраться в том, что же представляют собой эти побочные реакции. Прежде всего следует указать, что они объединяют явления не одного порядка, т. е. неоднородные патологические процессы, хотя и связанные в известной степени друг с другом. Сам по себе термин «побочные явления» не отражает сущности и характера обозначаемых процессов и состояний; он слишком бледен для этого, не адекватен сложности сдвигов и серьезности развертывающихся в организме изменений; он умаляет, как нам кажется, большую проблему настоящего времени. Не может считаться «побочным» то, что составляет крупнейшую проблему в лечении больных.

Собщенный в обширной литературе материал о разнообразных состояниях и процессах потребовал систематизации и классификации. К числу наиболее полных, отражающих действительное положение вещей, относятся классификация Е. М. Тареева, Х. Х. Планельеса и др. Общим для них является дифференцировка следующих типов реакций: а) токсические (специфические, зависящие от химической структуры препараты); б) эндотоксические в) аллергические; г) суперинфекции (дисбактериоз).

Аллергические реакции и дисбактериоз представляют собой не только самые частые виды осложнений, но и динамические процессы весьма сложного порядка, при которых часто можно совершенно четко отметить период предвестников, обменные, биохимические сдвиги со сменой в различных сочетаниях клинических симптомов (то поражающих врача своей яркостью, то более стертых, протекающих незаметно и не улавливаемых без более глубоких исследований). На общность сложных реакций, вызванных веществами химической природы с реакциями, производимыми живыми организмами и продуктами их жизнедеятельности, указал в свое время Б. А. Аркин (1901), который впервые употребил термин «лекарственная болезнь». В дальнейшем Е. М. Тареев в своей работе «Лекарственная болезнь аналог сывороточной болезни» развил первоначальные представления Б. А. Аркина и дал более полное и более конкретное представление о лекарственной болезни и ее формах.

Интересно отметить, что термин «лекарственная болезнь» появился почти одновременно с термином «сывороточная болезнь» и термином «аллергия» (Pirquet, 1902). В настоящее время, когда термин «лекарственная болезнь» входит в практический обиход, наблюдается резкое повышение внимания и интереса к проблеме аллергии.

Нам кажется, что термин «лекарственная болезнь», аналогично термину «сывороточная болезнь», должен получить все права гражданства, так как он охватывает весьма серьезные патологические процессы в организме человека, возникающие в результате

введения с лечебной целью лекарственных препаратов. Конечно, говоря о последних, нужно иметь в виду не только антибиотики и другие антибактериальные препараты—сюда должны быть отнесены также и всевозможные вакцины (против брюшного тифа, дифтерии, туберкулеза, коклюша, полиомиелита, туляремии, бруцеллеза и др.).

Уже давно как в зарубежной, так и в отечественной медицинской литературе наше внимание фиксировалось на том, что по существу нет ни одного лекарства, которое, оказывая пользу при лечении, в то же время не оказывало бы вреда для организма. Ту же точку зрения высказал выступавший три года тому назад на Всемирном конгрессе в Женеве д-р Биккель, напомнивший еще раз о том, что всякое лекарство, даже безобидное, является потенциальным ядом.

Говоря о лекарственной болезни, можно спорить о том, что следует ли к ней относить дисбактериоз. Как известно, Е. М. Тареев считает, что понятие лекарственной болезни должно охватывать только неспецифический синдром, известный под именем индивидуальной сверхчувствительности. Нам кажется, что понятие лекарственной болезни можно распространить и на явления суперинфекции, которая всегда возникает на фоне аллергических реакций и в чистом виде, как таковая, вряд ли встречается после употребления антибиотиков. На этом основании суперинфекцию можно рассматривать как своеобразную форму по существу того же самого процесса — лекарственной болезни. Нам кажется, что этот интересный вопрос по существу затрагивает не качественную, а количественную сторону дела.

Изучение болезненных состояний, связанных с применением химиопрепаратов, облегчается тем, что мы располагаем в определенном смысле как бы моделью для этого. Мы имеем в виду сывороточную болезнь, материал по изучению которой должен быть использован и используется. Аналогично тому, как сывороточная болезнь не ограничивается явлениями шока, поражениями кожи, суставов, лимфатических узлов, отеками и т. п., а нередко проявляется в патологическом состоянии без выраженных клинических симптомов, что улавливается лишь тестами биохимического и биологического порядка, так и побочные явления после приема химиопрепаратов могут выражаться лишь общим снижением физиологической меры против болезни и функциональным нарушением ряда органов. Эти нарушения могут касаться отдельных изолированных органов и комбинироваться в различных сочетаниях.

Убедиться в сказанном позволяют данные, полученные нами путем сравнительного изучения в течение ряда лет как сывороточной, так и лекарственной болезни при употреблении антибактериальных препаратов. Сравнительному изучению подвергались больные без побочных явлений и больные с побочными явлениями, причем в обеих группах обращалось внимание на: 1) функциональное состояние печени; 2) иммунобиологические показатели;

3) состояние ферментативной функции кишечника; 4) длительность течения основного заболевания; 5) осложнения и характер их в обеих изучаемых группах; 6) появление рецидивов и обострений болезни; 7) состояние возбудимости центральной нервной системы, сосудов и сердца; 8) общий результат лечения.

Работа А. В. Змызговой из руководимой мной клиники установила четко выраженную разницу в функциональной способности печени у брюшнотифозных больных, отягощенных лекарственной болезнью по сравнению с аналогичными пациентами, но без этой болезни (табл. 2). При лечении антибиотиками лиц без выраженных явлений лекарственной болезни в течение первых 4-7 дней лечения наряду с ослаблением интоксикации обычно наблюдается улучшение биохимических показателей функциональной способности печени. Эти показатели еще более улучшаются после окончания лечения антибиотиками, достигают нормальных цифр или приближаются к ним. Так, например, если содержание общего холестерина в сыворотке крови до лечения было понижено у 81%, то после лечения умеренное снижение его наблюдается только у 38% больных; если суточное количество уробилина в моче до лечения было увеличено у 97,5% больных, то после лечения оно несколько превышало норму у 62% и т. д.

Таблица 2

Сравнительные данные о нормализации функциональных проб печени у больных с лекарственной болезнью и без нее (в процентах)

Функциональные пробы	До лечения у всех больных		После лечения			
	с нормальными пробами	с измененными пробами	без лекарственной болезни		с лекарственной болезнью	
			с нормальными пробами	с измененными пробами	с нормальными пробами	с измененными пробами
Общий холестерин	19	81	62	38	40	60
Эстеры-холестерины	7,5	92,5	41	59	12,5	87,5
Уробилин	2,5	97,5	38	62	31	69
Билирубин	22	78	44	56	43	57
Проба Квика	13	87	40	60	30	70
Гипергликемический коэффициент	18	82	50	50	84	76
Протромбиновое время	18	82	48	52	48	52

Совершенно иная картина наблюдается у больных, лечение которых сопровождалось признаками лекарственной болезни. Вместо обычного улучшения показателей проб печени к 4—7-му дню после начала лечения можно было констатировать угнетение функционального состояния печени, причем это угнетение функции печени наблюдалось не только при уже развившейся лекарственной болезни, но и за несколько дней до ее появления, т. е. оно предшествовало появлению клинических признаков этой болезни. В период клинического выздоровления от основного страдания, но при наличии лекарственной болезни нормализация печеночных проб происходила значительно медленнее, чем у лиц, заболевание которых не сопровождалось признаками этой болезни. Так, например, если экстеры холестерина лиц без лекарственной болезни после окончания лечения достигали нормального содержания в 41%, то в группе лиц с лекарственной болезнью они равнялись лишь 12% и т. д. Таким образом, наши исследования показывают, что антибиотики, примененные в терапевтических дозах для лечения брюшного тифа, не осложненного лекарственной болезнью, снижают интоксикацию, которая сопровождается восстановлением нарушенных еще до начала лечения различных функций печени. Лекарственная болезнь, в какой бы форме она ни проявлялась, приводит к угнетению, а главное, к более медленному восстановлению функций печени, нарушенных под влиянием основного страдания. Последнее интересно в том отношении, что с пониженной функцией печени, как известно, многие связывают склонность к появлению коллагенозов.

Мы изучали также некоторые иммунобиологические показатели при лечении брюшного тифа антибиотиками — фагоцитарную активность (по модифицированной методике Г. Е. Платонова) и динамику титра комплемента (работа В. А. Максимовой).

У больных с проявлениями лекарственной болезни фагоцитарный индекс дал более низкие показатели по сравнению с группой больных, у которых такое осложнение отсутствовало. Так слабый и умеренный фагоцитарный индекс был получен в 59% (у 20 из 34 больных), в то время, как в группе больных брюшным тифом, не осложненным лекарственной болезнью, эти показатели были определены только в 18% (у 11 человек из 59). Высокий показатель фагоцитарного индекса при лекарственной болезни отмечен только у 3 больных (8,6%) брюшным тифом, тогда как у той же категории больных, но без лекарственной болезни — в 33% случаев. Титр комплемента также оказался сниженным при наличии лекарственной болезни.

Таким образом, на основании приведенных данных можно говорить об угнетении некоторых иммунобиологических процессов при различных формах лекарственной болезни. Интересно отметить, что изменение указанных иммунобиологических показателей при лекарственной болезни почти полностью аналогично измене-

нию их при дифтерии, осложненной сывороточной болезнью, как было показано в нашей работе в 1938 г.

Параллельно изучению функционального состояния печени и иммунобиологических показателей при брюшном тифе Л. А. Устиновой в руководимой мной клинике было изучено влияние лекарственной болезни на эффективность лечения антибиотиками у 176 больных. Как показывает табл. 3, в группе больных без признаков лекарственной болезни отсутствия эффекта лечения не наблюдалось, а слабая эффективность была отмечена лишь в 8% случаев. В группе больных брюшным тифом, осложненным лекарственной болезнью, отсутствие эффекта зарегистрировано в 8%, а количество случаев со слабой эффективностью повысилось до 20%, при соответствующем уменьшении количества случаев с выраженной эффективностью с 92 до 72%. Кроме того, в группе брюшнотифозных больных, имевших сопутствующую лекарственную болезнь, значительно чаще (почти в 3 раза) наблюдались рецидивы болезни.

Таблица 3

Зависимость эффективности терапии антибиотиками больных тифом от побочных явлений (в процентах)

Степень эффективности	В группе без побочных явлений	В группе с побочными явлениями
Четкая эффективность	92	72
Слабо выраженная эффективность	8	20
Отсутствие эффекта	0	8
Количество рецидивов	5,6	15

Отягощающее влияние аллергических процессов сказывается и при лечении дизентерии. Изменение реактивности, возникающее при лекарственной болезни, связанной с применением антибиотиков, вызывает в ряде случаев задержку выздоровления, а временами полностью сводит на нет пользу примененного препарата. Для иллюстрации приводим данные М. Ф. Ростопшова, проследившего лечение антибиотиками 586 больных (табл. 4).

У больных первой группы, куда входили лица без побочных явлений, температура снижалась через 24 часа чаще, чем у пациентов с признаками лекарственной болезни. Обострение болезни в первой группе отмечено в 0,6%, а во второй — в 2,9%. Все другие показатели выздоровления, например, нормализация стула, исчезновение патологических примесей в нем, репарация слизистой и некоторые другие, в группе больных с признаками лекар-

Лечение дизентерии в зависимости от побочных явлений (в процентах)

Течение болезни	У больных без побочных явлений	У больных с побочными явлениями
Снижение температуры через 24 часа	69	55
Исчезновение патологических примесей в стуле .		
на 1—3-й день	75,5	65
на 4—6-й день и позднее :	24,55	35
Нормализация стула		
на 1—5-й день	77,4	67 4
на 11—14-й день	1,2	6
Репарация слизистой до 16-го дня	72,8	67
Ухудшение состояния слизистой :	0,6	5
Обострение болезни	0,6	2,9

ственной болезни заметно запаздывали. Кроме того, следует отметить, что у части больных с побочными явлениями наблюдалось даже усиление воспалительных и деструктивных изменений слизистой кишечника, при ректороманоскопическом наблюдении появлялись отсутствовавшие до этого эрозии, язвы, петехии на фоне явного усиления гиперемии, отечности, слизи и кровевыделения. Естественно было ожидать, что в группе больных с лекарственной болезнью значительно чаще будет наблюдаться переход острой формы дизентерии в хроническую. Так оно и оказалось. У больных с дизентерией и лекарственной болезнью отмечалось появление повышенной ломкости сосудов кожи. Кроме того, можно было отметить и изменение функционального состояния нервной системы, выражавшееся по данным плетизмографии в понижении возбудимости коры мозга (А. П. Казанцев).

Наряду с явными, манифестационными формами лекарственной болезни, хорошо описанными в настоящее время в периодической и монографической литературе (кожные проявления, лихорадка, дерматиты, поражение лимфатических узлов, отеки, лейкопения, эозинофилия, поражения суставов, тромбоцитопения и т. п.), довольно часто встречаются скрытые формы без каких-либо клинических симптомов, обнаруживаемых путем специальных исследований, открывающих ряд существенных сдвигов в организме. К ним относятся: 1) обеднение организма витаминами С и В (состояние гиповитаминоза), 2) уменьшение содержания белков и гликогена в печени (Л. Л. Громашевская), 3) уменьшение бисульфитсвязывающих веществ, 4) угнетение иммунобиологических

процессов, 5) повышение проницаемости сосудов, 6) изменения возбудимости центральной и вегетативной нервной системы.

Поражение органов и систем при лекарственной болезни наряду со значительными биологическими и биохимическими изменениями в организме приводит к тому, что лекарственную болезнь в ее явной и скрытой форме следует рассматривать прежде всего как состояние нарушения адаптации к условиям среды, нарушения сложенного развития защитных и компенсаторных механизмов. Отсюда и влияние лекарственной болезни на возможность развития добавочных патологических сдвигов, присоединение и развитие вторичной инфекции (эндогенной — дисбактериоз и экзогенной), а также отрицательное влияние на эффективность активно действующих антибактериальных препаратов.

Таким образом, можно сказать, что основная суть вопроса заключается в том, что вслед за употреблением химиопрепаратов, нередко возникает определенная форма изменения реактивности организма, которая может проявлять свои неблагоприятные стороны то внезапно, то через некоторый срок, то в виде рецидивов и обострений основного страдания, то в виде пароксизмов, могущих влиять на течение других патологических процессов в организме. Лекарственная болезнь — это определенное длительное патологическое состояние, которое можно представить себе как своего рода экспериментальную болезнь у человека, являющуюся в то же время прообразом и моделью многих патологических процессов с аллергическим компонентом, количество которых, как известно, быстро растет во всем мире.

Не имея возможности останавливаться на всех явлениях снижения функции защитных механизмов организма, связанных с антибактериальной терапией, укажу здесь лишь на некоторые: 1) синдром недостаточности антител и 2) повышение проницаемости барьерных систем (сосудистых стенок; лимфатических узлов и др. систем). В последние годы все чаще и чаще (Scheiffarth F., Götz H., Warnatz H., 1960), описываются случаи синдрома недостаточности антител, который проявляется в повышенной частоте ряда воспалительных процессов, вызываемых пневмококками, стафилококками и стрептококками (пневмонии, бронхиты, отиты, синуситы, спруподобные энтероколиты, пиодермии, реже сепсис). Этот синдром состоит в уменьшении в сыворотке крови γ -глобулинов, вплоть до полного их отсутствия (агамма-глобулинемия) и сопровождается некоторыми гематологическими изменениями: уменьшением плазматических клеток, транзиторной рецидивирующей, а иногда и постоянной гранулоцитопенией, умеренной анемией. Иммуноэлектрофоретический анализ при синдроме недостаточности антител показывает отсутствие V_2 -а и V_2 -М-фракций, а также понижение содержания физиологического γ -глобулина. Картина костного мозга нормальна. Характерно также уменьшение всех лимфатических органов и относительное увеличение количества фибриллярного межклеточного вещества и коллагеновых

соединительнотканых волокон. Однако синдром недостаточности антител наблюдается и при нормальной концентрации γ -глобулинов в крови. В таких случаях причиной недостаточности антител считается качественное изменение глобулинов. В большинстве случаев синдром носит симптоматический характер (при миеломах, нефрозах, бластоматозе, лейкозах, хронических инфекциях). Для него характерны рецидивирующие бронхиты, бронхопневмонии, энтероколиты, пиодермии и другие воспалительные процессы. Интересно, что при этом синдроме отмечается недостаточность защитных реакций против только определенных возбудителей, главным образом, против пневмококков, стрепто- и стафилококков, реже кишечной палочки, в то время как по отношению к другим возбудителям (туберкулез, вирусы) больные остаются резистентны.

Синдром недостаточности принято считать как показатель понижения иммунитета с учетом того, что защита организма зависит не только от циркулирующих в крови антител. Внутримышечное введение γ -глобулина при этом синдроме в значительном числе случаев сопровождается лечебным эффектом.

2) Повышение проницаемости сосудов и барьерных систем состоит в том, что при сенсibilизации антибактериальными препаратами наступает состояние организма, весьма похожее на состояние при поражении лучевой энергией (Стивенс и Грей /Stevens K. M., Gray J., 1953/, X. X. Планельес, 1954), которая, как известно, открывает в организм все двери для патогенных, условнопатогенных и даже сапрофитных микроорганизмов.

Мы не будем здесь касаться весьма спорного вопроса о том, вызывается ли такое состояние непосредственно антибиотиками (гср антимикробными веществами) или оно есть следствие тех аллергических процессов, начало которым дают антибактериальные препараты. Важно знать, что аллергические реакции в определенном ряде случаев могут стать «проинфекционным» фактором. А. Ф. Билибин в 1936-1938 годах показал возникновение подобного состояния при сывороточной болезни при скарлатине. В тех случаях, когда после введения антитоксической сыворотки возникала сывороточная болезнь, значительно чаще возникали септические осложнения (отит, этмоидит, синусит, гнойные артриты, пневмонии, стрептококковый сепсис). Процент указанных осложнений и летальных исходов в группе больных с сывороточной болезнью был выше, чем в контрольной группе. При лечении антибактериальными препаратами, особенно антибиотиками, восприимчивость к инфекциям может обуславливаться нарушением барьерной функции эпителия носоглотки, полости рта, кишечного и дыхательного тракта, а также подавлением фагоцитарной и антитоксической активности эндотелиально-макрофагальных клеток лимфатической системы и капилляров кровяного русла. Даже пенициллин при парентеральном введении вызывает заметное снижение жизнеспособности клеток слизистой оболочки полости рта (Soll, 1950).

Работами Х. Х. Плanelьеса и А. М. Харитоновой (1957, 1958) было доказано, что тетрациклины, независимо от способа введения их, вызывают различные поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта: тотальное слущивание эпителия, некроз слизистой и отек мышечного и серозного слоев, иногда с частичной десквамацией эпителия. Глубокое поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта обнаружено при применении пенициллина и эритромицина в эксперименте над животными (морские свинки, хомяки) (Tonutti, 1953; Rolle a. Mayer, 1953; Tigertt и Gochenour, 1957).

В случаях, когда при применении антибиотиков развивается суперинфекция, можно установить, что нарушена не только барьерная функция эпителиальных покровов глотки, носа и желудочно-кишечного тракта, но также заметно понижена барьерная функция регионарных лимфатических узлов и вообще всей эндотелиально-макрофагальной системы (Х. Х. Плanelьес, 1962).

В последние 5 лет мы в руководимой нами клинике обратили внимание на то, что при лечении больных специфически действующими на возбудителя препаратами при вполне понятном снижении высеваемости возбудителя болезни участились случаи высеваемости из крови, а также и из мочи других микроорганизмов — спутников основного страдания. Так, например, при брюшном тифе высевание из крови стафилококков, стрептококков, а также других, кроме *S. typhosa* видов разных салмонелл перестало быть редкостью. То же самое относится к менингоэнцефалитам, эпидемическому гепатиту и другим инфекционным болезням (см. табл. 5).

Таблица 5

Нозологические единицы	Число обследо- ванных больных	Число находок стрепто- кокка	Число находок стафило- кокка	Количество больных с выражен- ным дис- бактери- озом
Брюшной тиф	100	18	4	9
Эпидемический гепатит	100	16	20	2
Прочие лихорадящие больные	47	10	1	1
Итого	247	44	25	12
	100%	13%	9%	4,9%

Что касается значения повышенного числа высеваемости устойчивых бактерий к химиопрепаратам при специфических заболеваниях, то оно, по-видимому, не всегда одинаково. В одних случаях наличие кокковой бактериемии явно отягощает основное

страдание с возникновением септических процессов, развивающихся до летального сепсиса, в других случаях—до поры до времени уловить прямое отягощающее влияние не удастся. Само собою разумеется, это свидетельствует не о безразличности для организма указанного явления, а лишь о его неизученности. Надо думать, что наличие добавочной бактериемии возникает в результате нарушения барьерных функций эндотелиально-макрофагальной системы. Тем же самым можно объяснить описанные в литературе случаи гибели больных от суперинфекции, вызванной *P. alruginosa*, при лечении послеродового сепсиса большими дозами пенициллина (Hodges и de Alvarez, 1960). Аналогичные явления описываются и экспериментальной химиотерапией. Так, у мышей, зараженных внутрибрюшинно культурой *S. typhosa*, внутримышечное введение стрептомицина в малых дозах ускоряет гибель животных (Welch, Price и Randall, 1946); также увеличивается гибель мышей, зараженных внутрибрюшинно культурой *P. alruginosa* при лечении их подкожным введением хлортетрациклина (Jackson и Axelrod, 1954).

Интересно и практически важно отметить, что применение антибиотиков может вызывать усиление функции коры надпочечников (Х. Х. Плanelьес, Н. А. Озерецковский и О. Ш. Джексенбаев, 1961—1962), что, как известно, подавляет активность клеток макрофагально-эндотелиальной системы и отрицательно влияет на защитную функцию поглощения бактерий. Однако отрицательное влияние повышения функции коры надпочечников отнюдь не противоречит эффективности лечения кортикостероидами аллергических реакций, а также некоторых инфекционных болезней в комбинации с соответствующими (в смысле чувствительности) антибиотиками. Подавление воспалительной реакции и уменьшение грануломатозного процесса, особенно при затяжных заболеваниях, может способствовать проникновению антибактериальных средств в пораженные органы и повышению их эффективности (Lambris, 1958, Alexanian и Tozz, 1956).

Значение лекарственной болезни не только в том, что она, присоединяясь к основному заболеванию, отягощает его (две болезни почти всегда хуже, чем одна), но и в том, что, наслаиваясь на основное заболевание, она может стусевывать клиническую картину основного страдания. Будучи не распознанной, лекарственная болезнь зачастую проходит под другими диагнозами. Сюда можно отнести разнообразные, так называемые идиопатические формы заболеваний, например, идиопатический отек Квинке, идиопатическую пурпуру, неясной этиологии тромбоваскулиты, некоторые варианты коллагенозов (Е. М. Тареев), асептичеcko-вегетативные синдромы, полиневриты и др. Можно поставить также вопрос, не влияет ли сенсбилизация антибактериальными препаратами и другими лекарственными веществами на повышение в последние годы количества нервно-аллергических заболеваний, болезней непереносимости холода, пищи, инсоляции, эозинофильных инфиль-

тратов, диспротеинозов, узелкового периартериита и т. п., стафилококковой инфекции, колибациллярных и протеусных энтероколитов и некоторых других заболеваний.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что лекарственная болезнь представляет интерес для клиницистов всех специальностей, а также для патологов, микробиологов, химиков, гигиенистов и других специалистов. Нам кажется, что представленный материал дает право утверждать, что лекарственная болезнь—это не частная проблема, сводящаяся только к отдельным теневым сторонам лекарственного лечения, опасность которых будто бы гиперболизируется (И. А. Кассирский). Это проблема общего порядка и как таковая заслуживает самого тщательного изучения как в практическом, так и в теоретическом аспекте. Невнимательное отношение к кругу вопросов, связанных с лекарственной болезнью, должно было привести и приводит к отклонению от основных правильных принципов лечения многих больных.

Общие соображения о распознавании «побочных» явлений, вызываемых антибактериальными препаратами

Вышеназванные классификации помогают охватить разнообразный характер поражений, обусловленных химиопрепаратами, но учесть весь диапазон их, естественно, они не в состоянии. Некоторые симптомы лекарственной болезни могут быть сходны с симптомами обычных заболеваний, например, повышение температуры, появление розеолезных и папулезных высыпаний. Нередко побочные явления могут выражаться пролонгацией характерных синдромов, например, менингеального синдрома при лечении менингита эндолюмбальным введением пенициллина (В. И. Покровский, 1961). Отсутствие эффективности от специфически действующего химиопрепарата (при условии сохранения чувствительности к нему возбудителя) также может быть выражением «побочного» действия, ничем иным не проявляющегося клинически, а иногда даже и лабораторно. Клиническая картина в каждом отдельном случае, вероятно, зависит от иммунологического состояния больного, от характера основного страдания, степени и качества предшествующей сенсibilизации данного организма, отчасти также и от специфических особенностей самого химиопрепарата. На практике, правда, редко удастся на основании клинических симптомов установить с достоверностью, что причиной наблюдаемых явлений является какой-то определенный препарат. Так, считается условно характерным: узловатая эритема при лечении сульфаниламидами; крапивница и анафилактический шок при лечении пенициллином; глоссит, стоматит, заеды при лечении антибиотиками широкого спектра действия; аноректальный синдром при лечении окситетрациклином. Однако на основании сказанного нельзя рассчитывать на точный этиологический диагноз, так как другие препараты, хотя и реже, также могут вызывать аналогичные реакции. Чи-

сто практически можно руководствоваться следующим правилом: если у больного, получающего различные препараты, появляется клинический симптом, о котором известно, что он особенно часто встречается после приема одного из химиопрепаратов, то, по всей вероятности, этот препарат и является причиной наблюдаемого в данном случае симптома (Serafini U., 1958). Нужно сказать, что для постановки диагноза побочных действий клиническое наблюдение с пристрастно собранным так называемым антибиотическим анамнезом, лучше помогают, чем какие-либо лабораторные исследования, которыми все же пренебрегать не следует. Использование кожных аллергических проб для выявления повышенной чувствительности почти не имеет практической ценности в смысле распознавания и предсказания возможности возникновения побочных реакций. Среди других лабораторных исследований, указывающих на появление повышенной чувствительности к химиопрепаратам, можно использовать: эозинофилию в крови, определение числа тромбоцитов в крови, LE — феномен. Эозинофилия в крови встречается большей частью в хронических случаях, в то время как при острых реакциях на лекарственные вещества встречается редко. Все же и в хронических случаях эозинофилия может отсутствовать. Установление повышенного количества эозинофилов может быть полезным для выявления надвигающейся угрозы аллергической реакции на лекарственный препарат, и поэтому результатам исследования крови следует уделять особое внимание. Что касается лейкопенического индекса, что при инфекционной патологии он не может считаться надежным показателем состояния повышенной чувствительности к лекарственным препаратам. Несколько большее значение имеет определение тромбоцитов крови. Его значение умаляется лишь тем, что при целом ряде инфекционных заболеваний тромбоцитопения является обычным симптомом, независимо от вида лечения. LE — феномен может вызываться сывороткой, пенициллином и другими антибиотиками, хотя степень выраженности его весьма непостоянна и требует дальнейшего изучения. Практически выгодно разделять побочные действия на две группы: внезапные и поздние. Последние появляются через 7—14 дней, иногда через 35—40 дней после начала лечения. Чаще всего это экзантемы, отеки клетчатки, дерматиты, глоссит, стоматит и т. п. Позднее появление аллергических реакций, конечно, может вести к диагностическим ошибкам. Иногда аллергические явления могут появляться через несколько недель после прекращения лечения. Неожиданное повышение температуры под влиянием химиопрепарата у больного, недавно перенесшего лихорадочное заболевание, может служить одним из примеров трудностей распознавания даже при наличии обычных симптомов. Для успешного распознавания важную роль играют следующие факторы:

1. Смягчение или исчезновение клинических симптомов после отмены препарата. Прекращение лечения часто сразу оказывает

благоприятное действие; но некоторые реакции могут продолжаться в течение недель или даже месяцев после отмены препарата.

2. Появление исчезнувших симптомов при последующем введении химиопрепарата.

3. Личный и семейный анамнез, указывающий на проявления аллергии вообще и к лекарственным препаратам, в частности.

4. Существование скрытого периода (часто продолжительностью в 5—9—14 дней) между приемом препарата и возникновением реакции.

Клинические наблюдения нередко позволяют предсказать возможность развития реакций, в том числе и опасных. Это, конечно, важно, так как умение распознать начальные «тревожные» симптомы позволяет вовремя назначить рациональное лечение.

Развитию анафилактического шока, клиническая картина которого хорошо известна (потеря сознания, похолодание конечностей, урежение пульса, понижение артериального давления, цианоз, судорожные подергивания), предшествуют: неприятное ощущение во рту, онемение конечностей, слабость, тошнота, рвота, боли в животе, произвольная дефекация, одышка, боли в груди. При поздних реакциях задолго перед ними, а иногда за несколько дней до них продромальные явления выражаются в повышении температуры, появлении отека местных кровотоков (носовые, маточные), недомогании, тошноте, рвоте, головной боли, общей гиперестезии. Подобные проявления должны настораживать врача и заставить его в первую очередь провести соответствующие лабораторные исследования, например, анализ крови и, во-вторых, немедленно отменить препарат, заменив его другим видом терапии. Мы, отнюдь, не имеем здесь в виду такие ранние аллергические реакции, которые имеют второстепенное значение, с хорошим прогнозом, как, например, местная эритема, умеренно выраженная крапивница. Совершенно ясно, что нет никакой необходимости отменять при этом химиопрепараты, но продолжать лечение нужно уже с осторожностью и тщательным вниманием.

Феномен резистентности возбудителей и его клиническое значение

Приобретение бактериями устойчивости, феномен резистентности к химиотерапевтическим средствам есть неизбежное биологическое явление. Значение его в теоретическом и практическом отношении велико. Но нужно заметить, что степень его изученности не адекватна значимости этой проблемы. С точки зрения лабораторных и экспериментальных исследований проблема феномена резистентности наиболее освещена; и по мере накопления фактических данных зрела потребность в четких формулировках по этому вопросу, сделанных не только на основании результатов эксперимента, но и на основании клинических наблюдений.

Устойчивость микроорганизмов к химиопрепаратам, как спра-

ведливо замечает Дюбо, является результатом самых различных механизмов и необъяснима с точки зрения одной какой-либо теории. Феномен резистентности возбудителей к химиопрепаратам не может не интересовать клинику; в то же время нужно с определенностью сказать, что безуспешность лечения инфекционных больных химиопрепаратами не стоит в прямой зависимости от образования резистентных форм возбудителя.

Стремление придавать абсолютное значение антибиограмме при назначении химиопрепаратов не способствует поискам путей повышения эффективности лечения. Подобной точки зрения придерживается и И. А. Кассирский (1958), который прямо говорит, что нужно «очень критически воспринимать получившее за последнее время большое распространение стремление механически «рационализировать» антибиотикотерапию у постели больных, главным образом за счет лабораторных тестов».

В то же время на страницах, посвященных экспериментальному и лабораторному исследованию антибиотикотерапии, высказываются положения, проникнутые убеждением, что феномен резистентности возбудителей к химиопрепаратам имеет «жизненную опасность» для всей химиотерапии, поэтому-то, дескать, и нужно обязательны для других, методически правильно. Нельзя приписывая из результатов полученной антибиограммы (результатов исследования чувствительности выделенного возбудителя к химиопрепаратам). В требовании производить всегда антибиограмму ничего плохого усмотреть нельзя; спора нет, антибиограмма в клинике полезна, а зачастую и необходима.

Возражение вызывает лишь стремление считать данные, содержащиеся в антибиограмме, за закон, претендующий на общедовлеющее значение. Феномен резистентности изучается на различном уровне и под различными углами зрения: общебиологический, экологический, генетический, биохимический и т. д., но и, конечно, нужно изучать его и с клинической стороны. Любой из этих подходов вполне обоснован, и открытие закономерностей в каждой области облегчает понимание этого важного явления. Но считать, что закономерности, полученные при исследовании одной области обязательны для других, методически правильно. Нельзя приписывать одной причине то, что зависит от многих.

Обязательным, однако, нужно считать сопоставление данных эксперимента и клинических наблюдений, т. е. должна быть тесная связь лаборатории с клиникой. Мы не хотим сказать, что такой связи не было или нет. Такую связь можно отметить всегда, все же она может стать более тесной, глубокой и плодотворной.

С обнаружением резистентности возбудителей как фактором, препятствующим получению надлежащего эффекта, врачи впервые столкнулись при лечении гонореи, пневмонии и других кокковых заболеваний. Оказалось, что эффективные в прошлом химиопрепараты (сульфаниламиды и в меньшей степени пенициллин)

во многих случаях перестали целебно действовать. Через некоторое время было также отмечено заметное снижение действия сульфаниламидов при лечении дизентерии. Отдельные исследователи, основываясь на этом факте, предложили (поспешно!) не употреблять при дизентерии сульфаниламидов. То, что случилось с сульфаниламидами при гонорее, пневмонии, дизентерии, грозит также в будущем синтомицину, хлормицетину, биомицину при лечении некоторых инфекционных заболеваний.

В нашей клинике В. Н. Красноголовец систематически проверяла у леченных больных чувствительность к химиопрепаратам возбудителей дизентерии, брюшного тифа и сопоставляла полученные результаты со степенью эффективности при лечении. При этом оказалось, что почти во всех случаях дизентерии и брюшного тифа с отрицательным результатом лечения обнаружить резистентных форм возбудителей не удалось. Наоборот, устойчивые формы возбудителя дизентерии (чаще всего к сульфаниламидам и синтомицину) были отмечены при назначении препаратов с четко выраженным лечебным эффектом. В таблице 6, составленной по данным В. Н. Красноголовец, показаны результаты сопоставления эффективности лечения в зависимости от устойчивости возбудителя к препарату.

Таблица 6

Эффективность лечения дизентерии в зависимости от феномена устойчивости возбудителей к препаратам

Препараты	Количество больных, от которых выделена культура	Количество культур, чувствительных к препарату	Получен терапевтический эффект	Осталось без эффекта	Количество устойчивых к препарату культур	Получен терапевтический эффект	Осталось без эффекта
Синтомицин	177	157	148	9	20 (11,3%)	15	5
Сульфаниламиды	58	12	8	4	46 (79,3%)	31	15
Всего	235	169 (71,9%)	156 (92,4%)	13 (7,6%)	66 (28,1%)	46 (69,7%)	20 (30,3%)

В. Л. Эбертс, В. И. Середина (1953), анализируя результаты лечения больных дизентерией сульфаниламидными препаратами,

также показали, что в половине случаев сульфаниламидотерапия была вполне успешной, несмотря на значительное преобладание высокоустойчивых к сульфаниламидам штаммов, выделенных от больных. Точно так же ряд работ показывает, что чувствительность или нечувствительность микроба к пенициллину в условиях *in vitro* не всегда совпадает с фактическим лечебным эффектом. Например, при попытке найти параллелизм между действием пенициллина в больном организме и действием его *in vitro* З. С. Голотина, Е. А. Мещанинова и А. И. Резникова (1950) установили, что в одних случаях гонореи, не поддающейся лечению пенициллином, выделялись высоко чувствительные к пенициллину штаммы гонококков, а в других случаях гонореи, успешно леченной пенициллином, выделялись пенициллинорезистентные штаммы.

Л. Л. Громашевская, проводя аналогичную работу по изучению связи между чувствительностью дизентерийных микробов к сульфаниламидам, синтомицину и биомицину и клинической эффективностью, отмечает, что такая связь обнаруживается далеко не всегда. Интересно при этом, что у больных, выделяющих высокоустойчивые штаммы дизентерийных микробов, клиническое выздоровление и очищение организма от возбудителя иногда наступали даже быстрее, чем у больных, выделяющих чувствительные штаммы.

Появление устойчивости к химиопрепаратам микробов, создающееся в тканях живого организма, значительно сложнее, чем кажется на первый взгляд. Эксперименты на животных, проведенные Майо с сотрудниками, показали, что резистентность микробов очень изменчива, она варьирует в зависимости от состояния защитных сил организма. Резистентность оказывается различной в зависимости от того, выделена ли культура из гноя, крови или тканей. Так, резистентность к пенициллину у стафилококков, выделенных из гноя, была в 70 раз выше, чем у стафилококков, выделенных из крови. Майо считает, что резистентность можно изменить в благоприятную сторону, если изучить вызывающие ее условия. Так, например, устойчивость может исчезнуть и смениться чувствительностью при увеличении концентрации препарата.

Часто забывают, что микроб-возбудитель, макроорганизм и окружающая среда не пребывают сами по себе неизменными, а складываются в определенные цепные процессы, во время разворачивания которых они подвергаются изменению, меняются и их свойства. В связи с этими изменениями происходит и смена значения для всего инфекционного процесса каждого участника, в том числе и основного причинного фактора — микроба-возбудителя. Играя в первые дни болезни ведущую, а иногда решающую роль, возбудитель в последующие периоды уступает свое место другим факторам. Нередко можно отметить, как бы волнообразность в поведении возбудителя: значение его то уменьшается, то снова повышается; особенно это заметно при хроническом и затяжном течении заболеваний. Изложенная точка зрения обяза-

вадет подходить в построении лечения с учетом патогенеза и особенностей болезни, имея в виду интересы организма как единого целого. В одни периоды процесса может оказаться выгодным направить главную линию терапевтического «огня» на микроб, в другие — на макроорганизм, в третьи — на окружающие условия, а нередко и на все вместе взятые факторы. Конечно, при лечении инфекционного заболевания нельзя отказаться от влияния на возбудителя, но в тех случаях, когда мы выбираем своей главной мишенью какой-либо другой патогенетический фактор, мы не отходим от возможности влиять на причинный фактор — возбудителя. В известные моменты течения инфекционного процесса оказывается более выгодно повлиять на микроб окольным путем, чем действовать на него непосредственно определенным химиопрепаратом.

Лечение больного нельзя сводить к назначению химиопрепарата. Определение плана лечения это решение сложной задачи, которая тем лучше постигается, чем больше у врача способности обнять все, что касается его пациента. Правда, для этого клиницист может начать целостное дробить на фрагменты, фрагментировать его, но все же делать это, сохраняя единство своего представления в аспекте целостного организма. Химиотерапевтический препарат — один из фрагментов лечения, пусть в определенный период болезни — главный фрагмент, но все же фрагмент. В каждом случае одной и той нозологической единицы клиницист приступает к созданию нового лечебного задания. Он, конечно, использует традиции (опыт) и экспериментальные данные, но преломляет их по-своему в соответствии с поставленной задачей лечения. Для клинициста ограничиться только формулировками и положениями экспериментальных исследований — это значит встать на путь застывшего штамма и схоластических догм, способных погубить подвижное дело лечения.

Очень поучительна история лечения химиопрепаратами дизентерии. Как выше сказано, из-за приобретения устойчивости дизентерийных возбудителей к сульфаниламидным препаратам, такие почти полностью были заменены антибиотиками широкого спектра действия и что же? Теперь снова возвратились к сульфаниламидным соединениям, несмотря на все ту же устойчивость возбудителей. По признанию Dennig H. (1957), Grunke W. (1961), (1958), Тор. Fr. (1960), Anderson T. (1958) успех лечения дизентерии сульфаниламидами выше, чем новейшими активными антибиотиками.

История химиотерапии дизентерии показывает, с одной стороны, условность значения определения химиорезистентности возбудителя, а с другой стороны, напоминает, что довольствоваться знаниями, приобретенными ранее, а тем более возводить их в неприложные истины, нельзя, нужно их освежать и пополнять.

Клинический опыт учит нас, что нужно различать резистентность к химиопрепаратам:

1. Специфического микроба — возбудителя, возникающую по ходу лечения. Это так называемая эндогенная резистентность. Значение ее не так уж велико для выбора терапии. Неудачи химиотерапии редко можно объяснить резистентностью возбудителя к химиопрепарату.

2. Неспецифического микроба, чаще всего условнопатогенного, например, *v. coli* и *v. paracoli*, стафилококков, *v. proteus*, синегнойной палочки, салмонелл (кроме салмонеллы брюшного тифа). Это так называемая экзогенная резистентность. Значение такой резистентности значительно выше. При подобного рода инфекционных процессах врачу следует иметь в руках антибиограмму. Неудачи лечения химиопрепаратами этой группы часто можно приписать феномену резистентности.

Основы рационального назначения антимикробных препаратов. Профилактика и лечение побочных явлений

Как уже выше сказано, всякая лечебная активность порождает болезни. К сожалению, дело обстоит так, что болезнь и лечение питают друг друга. Поэтому каждое активное лечение требует в свою очередь не только лечения, но и в первую очередь профилактики.

Самыми распространенными лекарственными препаратами являются антибиотики, в отношении которых можно сказать, не боясь гиперболы, что они сплошным кольцом окружили страдающего человека. Естественно, возникает потребность изложить те стратегические и тактические закономерности, которые могли бы управлять их применением. Речь идет, конечно, не о том, чтобы отказываться от лечения антибактериальными препаратами, этого делать не нужно, и никто так никогда не ставил вопроса, а о том, что применение их не должно сопровождаться верой в отсутствие отрицательных свойств у этих могучих противоинфекционных средств, так как в противном случае можно не только стереть эффективность лечения, но и наградить наших пациентов добавочными, подчас тяжелыми, патологическими процессами.

Развитие химиотерапии вызвало новые заботы и поставило перед врачами новые проблемы и задачи:

1. Заботу о борьбе с безответственным безудержным злоупотреблением химиотерапевтическими средствами.

2. Изучение причин неэффективности специфических антимикробных препаратов.

3. Изучение путей, направленных на борьбу с химиорезистентными штаммами возбудителей (в профилактическом, эпидемиологическом и терапевтическом аспекте).

4. Борьбу с побочными аллергическими процессами (с лекарственной болезнью).

5. Борьбу с дисбактериозом (суперинфекцией и аутоинфекцией).

Реализация перечисленных проблем и решение задач должно проходить как в научном, так и практическом направлении, опираясь на следующие 4 главных компонента: 1) изучение больного; 2) изучение патогенного агента; 3) знание фармакологических свойств препарата; 4) контроль за эффективностью препарата и наблюдение за больным.

1. Изучение больного. Здесь имеется в виду точное определение вида возбудителя, локализации инфекционных очагов, состояния их, выявления фона, на котором возникло данное заболевание. Определение формы и характера течения болезни. Серьезное внимание должно быть уделено, наряду с другим, так называемому химиотерапевтическому анамнезу: употреблял ли пациент ранее химиопрепараты, какие, как долго, по поводу чего, с каким эффектом, как их переносил. Помимо сказанного вопроса важно также выяснить, имел ли больной контакт со средой (больница), в которой широко применялись антибиотики и другие химиопрепараты, или даже с лицами, находившимися в подобных условиях (например, родители детей, находившихся в некоторых родильных домах, где имели место какие-либо массовые заболевания, вызванные кокковой флорой).

2. Изучение патогенного агента. Важно установить, что единый ли у пациента возбудитель или на лицо его сочетание с другим. Комбинация патогенных агентов встречалась ранее не часто, в настоящее время ставить вопрос о сочетании патогенных агентов приходится все чаще и чаще. Само собою разумеется изучение патогенного агента нужно проводить путем бактериологических исследований, причем делать это по возможности в динамике. Всегда ли нужно определять антибиограмму (исследование на чувствительность возбудителя к химиопрепаратам)? В тех случаях, когда речь идет о специфическом заболевании, этиология которого всегда едина, например, брюшном тифе, дизентерии, риккетсиозах, малярии, спирохетозах (сифилис, болезнь Васильева-Вейля, лептоспироз), туляремии, бруцеллезе, сибирской язве, роже, скарлатине, менингите, лобарной пневмонии, коклюше, отчасти, при заболеваниях верхних дыхательных путей, гонорее и др., антибиограмму исследовать перед назначением химиопрепаратов практически не нужно. Даже более того, при названных заболеваниях допускается применение химиопрепаратов при клиническом только диагнозе (не дожидаясь результатов бактериологического анализа или при отрицательных данных). Надобность в антибиограмме может возникнуть потом, когда наблюдением за течением болезни будет установлено отсутствие эффекта, не объяснимого другими причинами.

В случаях заболеваний, обусловливаемых гноеродными бактериями, а также другими бактериями из группы условно-патоген-

ных, например, стафилококками, гноеродными кокками, стрептококками, *b. coli*, *b. paracoli*, *b. protens*, синегнойной палочкой, т. е. в тех случаях, когда речь идет о наличии у пациента очаговых воспалительных процессов, поражений дыхательных путей, желчной и мочеполовой системы, поражении эндокарда, выделение возбудителя и определение антибиограммы — обязательно.

Если результаты бактериологического исследования окажутся отрицательными, т. е. при неизвестности в отношении возбудителя лучше на 1—2—3 дня воздержаться от назначения лечебного препарата. Потеря 2—3 дней ничем не грозит, особенно тогда, когда больной уже получал антибиотики раньше, т. к. в подобных случаях лечение может оказаться не только бесполезным, но и вредным.

При тех обстоятельствах, когда определить антибиограмму по каким-либо причинам не удастся, о состоянии резистентности к некоторым химиопрепаратам можно сделать умозаключение на основании анамнестических и эпидемиологических данных. Так, например, если у пациента, получающего курс лечения антибактериальным препаратом, возникает инфекционный процесс, то можно предположить, что причинный агент резистентен к данному препарату. Более того, некоторые инфекции стафилококковой этиологии, инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей и др., возникающие у лиц, леченных несколько недель или даже месяцев тому назад определенным препаратом, или у лиц, госпитализированных в отделения, где широко применяются антибиотики, будут, как правило, вызываться флорой резистентной к тем же препаратам. Выделение возбудителя у больного в течение антимикробного лечения также может указывать на то, что данное лечение мало эффективно из-за возможной резистентности патогенного агента, а следовательно, бесполезно и требует изменения. Однако исключений из этого правила очень много. Например, общие генерализованные специфические инфекционные заболевания, при них возбудитель при лечении может выделяться из организма, оставаясь чувствительным к химиопрепарату (брюшной тиф). Все же выделение из организма на фоне лечения даже чувствительного к химиопрепаратам возбудителя является сигналом к назначению дополнительных лечебных воздействий.

3. Знание химиотерапевтических и фармакологических свойств антибактериальных препаратов и их способностей вызывать токсические и побочные явления. Сюда входит оптимальная доза и оптимальная кратность аппликации, выделение из организма, а также степень его лечебных свойств «потолок действия» (бактериостатическое, бактерицидное и т. п.) при различных условиях введения.

4. Контроль за эффективностью препарата и систематическое наблюдение за течением болезни в динамике. Врач, назначивший химиопрепарат, обязан

оценивать с клинических позиций и клиническими методами эффективность или неэффективность лечения известным средством. При острых инфекционных заболеваниях он должен это сделать в течение 2—4—5 дней, при хронических—в течение 1—2 недель. Если за эти сроки эффекта от лечения нет, то продолжение лечения без внесения коррективов является серьезной ошибкой. Его нужно прервать или существенно изменить. Бесполезное продление лечения антибиотиками является всегда опасным. Лишь при некоторых заболеваниях показано длительное лечение; это туберкулез и сепсис, само собой разумеется с учетом антибиограммы и борьбой с аллергическими реакциями. При отсутствии эффекта от лечения антибиотиками и другими антибактериальными препаратами, как учит клинический опыт, лишь в отдельных случаях, строго проанализированных, можно допускать повышение дозы лечебного препарата, а не делать так всегда, как это рекомендовала экспериментальная химиотерапия. Наиболее целесообразно рекомендовать испытать применение комбинированных химиопрепаратов или даже пересмотреть лечебную тактику. Например, при сепсисе, затянувшейся пневмонии, при наличии очаговых инфекционных процессов перспективнее наряду с комбинацией антимикробных средств применять методы, влияющие на реактивность организма (гормонотерапия, вакциноотерапия, трансфузия кровя, введение гамма-глобулина, физиотерапевтические процедуры).

Эффективность антибиотиков *гср*. химиопрепаратов при их комбинированном применении значительно повышается. Это важнейшее клиническое положение все еще оспаривается теми, кто придает большое, самодовлеющее значение антибиограмме. Если клиницисты не смогли до сих пор подтвердить антагонизма между химиопрепаратами, то явление синергизма ими в достаточной степени подчеркивается. Даже резистентный к пенициллину стафилококк уступает натиску пенициллина в комбинации с сульфаниламидами (И. Г. Руфанов, А. М. Маршак, Benzing и др.). Пенициллин и стрептомицин в отношении *S. foecalis* по отдельности лишь в незначительной степени бактерицидны, но оба вместе они четко оказывают бактерицидное действие. Не мало клинических наблюдений, подтверждающих излечение даже эндокардита.

Лишь при условии достаточной реактивности организма антимикробный эффект химиопрепаратов может быть реализован. К сожалению, не все исследователи, занимающиеся вопросами химиотерапии, придают этому заслуженное значение. Вообще, чтобы наиболее выгодно использовать то богатство, которое заключается в антибактериальных препаратах, необходимо сосредоточивать мысль на методических основах лечения больного, на результатах этого лечения, а не только на механизме антибактериального действия. Примером путаницы в теоретическом отношении и ошибочности в практическом устремлении служит широкое употребление термина «санация» для освобождения организма от возбудителей путем химиопрепаратов. Врач зачастую ищет химиопрепарат,

санирующий, стерилизующий, «шатаясь» от одного антибиотика к другому на основе имеющих условное значение проб на чувствительность в пробирке возбудителей. Ведь антибактериальный фактор сам по себе может иметь значение исчерпывающего лечебного средства только при некоторых, строго очерченных формах заболеваний.

Вообще, тактические соображения при проведении химиотерапии диктуют рекомендовать:

1) составлять план назначения химиопрепаратов больному с таким расчетом, чтобы предотвратить по возможности развитие химиорезистентности, сохраняя некоторые «запасные препараты» для непредвиденных осложнений.

2) Если имеется на лицо заболевание, вызванное возбудителем, одновременно чувствительным к ряду химиотерапевтических препаратов, то среди последних нужно выбирать, в первую очередь, бактерицидные вещества; во вторую очередь, выбирать препараты с наиболее узкой сферой действия, влияющие лишь или почти лишь на патогенный агент, по возможности, не вызывающие сдвига в сапрофитной флоре. Мы должны, по мере наших возможностей, охранять сапрофитную флору, охранять симбиотического равновесия участков организма нашего пациента, помня, что симбионты выполняют роль барьеров против других патогенных микроорганизмов. Например, при тех инфекционных заболеваниях, возбудители которых одинаково чувствительны к пенициллину, тетрациклину, левомицетину следует предпочитать пенициллин из-за бактерицидного действия и минимального влияния на симбиотическое равновесие (на сапрофиты).

На выбор химиопрепарата могут влиять и другие соображения. Так, при лечении менингита следует выбирать сульфаниламиды, хотя менингококк более чувствителен к пенициллину, так как последний не проникает в спинномозговую жидкость, а сульфаниламидные препараты делают это. Точно также следует прибегать не к пенициллину, а к другому антибиотику тогда, когда очагом инфекции является ткань, трудно доступная для пенициллина, например, желчные пути, в которых наиболее высокой концентрации достигает тетрациклин. Тетрациклин (окситетрациклин) достигает наивысшего уровня в моче, левомицетин в крови, спинномозговой жидкости (но не в желчных и мочеполовых путях).

Клинические наблюдения позволили выработать некоторые положения, играющие роль предостережений (Cave!). К ним относятся: назначать в начале антибиотические препараты широкого спектра действия, а затем пенициллин. Ждать в таких случаях выраженного эффекта не приходится, т. к. бактериостатическое влияние первых препаратов не дает возможности проявить лечебные свойства второго. Избегать назначения пенициллина л ю б о м у лихорадящему больному, а также не назначать лихорадящим больным пенициллин 1—2 раза в сутки. Если есть показания к назначению пенициллина, то последний должен вводиться не менее

6 раз в сутки. У лихорадящих больных пенициллин быстро выводится из организма мочей. Избегать назначать всякому гриппозному больному антибиотики широкого спектра действия (тетрациклин, окстетрациклин, олеандомицин и пр.). Если неизбежным остается положение о том, что антибактериальные препараты должны назначаться во время, то верным является также и то, что врач должен уметь во время их и отменить. Абсолютными показаниями к отмене химиопрепарата являются: 1) отсутствие терапевтического эффекта в течение 7—8 дней для острых и в течение 14—15 дней для субхронических и хронических заболеваний (за исключением туберкулеза); 2) при заболевании, возбудитель которого с самого начала четко резистентен к данному препарату; 3) выраженная лекарственная болезнь в тяжелой форме: дисбактериоз, появление лихорадки на фоне лечения препаратом (токсическая лихорадка), геморрагические сыпи, резко выраженный дерматит и т. п.

Лечение: при внезапном и быстром развитии острых побочных явлений, в том числе и анафилактического шока, необходимо внутривенное введение 100 мг гидрокортизона, либо внутримышечное введение 25 мг преднизолона, назначение антигистаминных препаратов, введение норадреналина с глюкозой, эфедрина, оксигенотерапия, сердечные и бронхолитические средства. При поздних побочных явлениях применяются также антигистаминные и кортикостероидные препараты внутрь, витамины группы В, пиродаксин (витамин В₆) по 100 мг 2 раза в сутки в течение 2—5 недель, препараты Са (парентерально). При отеке показано применение пенициллиназы. При кишечных явлениях щедрое введение солей калия.

Учитывая сложность и разнообразие инфекционного процесса, следует стремиться влиять на все его стороны. Несмотря на то, что в задачу лечащего врача всегда должно входить освобождение пораженного организма от возбудителя, лечение больного нельзя ограничивать применением одних антибактериальных препаратов, так как в очищении организма участвуют и другие факторы (защитные механизмы макроорганизма), на которые также надо оказывать воздействие. При этом следует иметь в виду, что нормализация защитных функций организма часто проще достигается изменением того фона, на котором развивается инфекционный процесс. С последней точки зрения иногда бывает значительно важнее повлиять на сопричины (совместно действующие причины), чем на первопричину.

В соответствии со сказанным мы считаем возможным сформулировать основные положения лечения больных инфекционными болезнями следующим образом.

1. Лечение должно быть таким, чтобы оно подражало естественному ходу освобождения организма от болезни и в то же время соперничало с ним.

2. Лечащий врач должен стремиться к «купирующей терапии», понимая последнюю как воздействие на ведущее звено в патогенетической цепи заболевания, независимо от того, будет ли им возбудитель или другие факторы инфекционного процесса.

3. При выборе метода лечения необходимо учитывать объем положительного действия того или иного средства в данном случае, зная, что организм больного представляет единое целое, а инфекционный процесс, происходящий в нем, подчиняется действию трех факторов: возбудитель, макроорганизм и окружающая среда.

4. Следует всемерно повышать функцию защитноохранительных механизмов.

5. Надо всегда учитывать фон, на котором разыгрывается определенный инфекционный процесс. Это положение имеет в виду необходимость одновременно влиять на сопричины.

Соблюдение всех пяти положений и составит конкретное содержание принципов индивидуальной терапии. Умение индивидуализировать зависит от того, насколько удастся установить ведущее звено патологического процесса и разнообразить терапию, прибегая к комплексному воздействию на весь инфекционный процесс.