

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРОБЛЕМАМ ПРИКЛАДНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

В.О.МОХНАЧ

# ИОД И ПРОБЛЕМЫ ЖИЗНИ

ТЕОРИЯ  
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИОДА  
И ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
СОЕДИНЕНИЙ ИОДА  
С ВЫСОКОПОЛИМЕРАМИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ЛЕНИНГРАД 1974

**Иод и проблемы жизни (Теория биологической активности иода и проблемы практического применения соединений иода с высокополимерами).** М о х н а ч В. О. 1974. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 1—254.

Среди различных соединений иода существует только одна форма этого элемента, которая обладает необыкновенными свойствами. Это — иод в положительно одновалентной форме, т. е. в состоянии окисления  $1+$ . Как показано автором, даже такие сложные формы биологической активности, как действие тиреоидных гормонов, объясняются присутствием в их молекулах именно этой формы иода.  $I^{1+}$  обладает, в частности, высоким антимикробным эффектом предельно широкого спектра. В своей обычной молекулярной форме иод очень токсичен для высших организмов, в том числе человека, почему и сфера его медицинского применения очень ограничена. При соединении положительно одновалентной формы иода с полимерами автором получены цветные комплексы, сохраняющие все чрезвычайно важные положительные свойства этой формы, и прежде всего — широчайший антимикробный спектр, но совершенно нетоксичные при введении самыми различными способами в организм человека и животного. Илл. — 20, табл. — 18, библи. — 598 назв.

*Только со смертью догмы  
начинается наука.*

Г а л и л е й

## ВВЕДЕНИЕ

Содержание этой монографии относится к обширной новой области — изучению биологической активности иода на субмолекулярном уровне. Исследования различных соединений иода с помощью электронных спектров поглощения и других физических и химических методов дали возможность автору впервые обнаружить и идентифицировать ту единственную форму иода, которая обладает биологической активностью. Оказалось, что это иод в степени окисления  $\sim 1+$ , т. е. в положительно одновалентной форме. Эта форма иода обуславливает разнообразную биологическую активность и цветность всех тех химических соединений, в которых она присутствует. Все остальные формы иода этих свойств лишены. Из этого, конечно, не следует, что биологически инертные формы элемента не играют важной роли в биосфере.

Мои исследования различных форм иода показали, что для понимания механизма биологического действия иода, т. е. зависимости его функции от структуры, необходимо рассматривать проблему на электронно-биологическом уровне. Исследование проблемы на молекулярном уровне не может раскрыть зависимости функции иода от структуры. Схема «молекулярная структура → функция» ничего не дает для понимания свойств этого элемента, как и других элементов группы галогенов. Зависимость «электронная структура → функция» дает многое для понимания теории вопроса и для самого разнообразного практического применения биологически активных соединений иода с полимерами в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности.

Тотальный антибактериальный спектр иодиола, его полная нетоксичность, регенеративные свойства, не говоря уже о его антивирусном и фунгицидном эффекте, объясняют исключительно широкую сферу его клинического применения. При множестве инфекционных заболеваний и всех тех, при которых микробный фактор играет важную роль, иодиол в руках мыслящего врача может давать и действительно дает небывалый эффект.

Вся история человеческой цивилизации показывает, что инфекции — наши вечные спутники. Борьба с инфекционными и паразитарными забо-

леваниями — вечная проблема человечества, и до дня полной победы еще далеко. Неудержимый и быстрый рост народонаселения — демографический взрыв — в его дальнейшем развитии действительно ставит перед человечеством много очень сложных задач, требующих принятия срочных решений. Несомненно, что он сделает еще более трудной и без того нелегкую борьбу с инфекционными и паразитарными заболеваниями. Борьба с инфекциями тем самым приобретает сейчас особую важность и срочность.

Особое внимание обращает на себя высокий эффект применения иодиола (иодполивинилалкоголя) при тех заболеваниях, при которых иодиол является единственным эффективным лечебным средством, если не считать амилоиодина (химические ожоги пищевода, эмпиема плевры, дизентерия), а также при профилактике и лечении гнойной хирургической инфекции.

Я приношу свою глубокую благодарность всем тем экспериментаторам и клиницистам, кто своим бескорыстным и талантливым трудом так много уже сделал для познания необычайных свойств иодиола и чьи имена украшают многие страницы этой книги.

*В. Мохнач*

## Глава I

### ИОД И ЕГО ФОРМЫ В ПРИРОДЕ

Иод находится в следующих валентных состояниях: 1—, 1+, 3+, 5+, 7+, а также в нульвалентном состоянии и, возможно, в состоянии 6+.

Иод в твердой фазе представляет собой кристаллы черно-серого цвета с металлическим блеском в форме пластинок или табличек ромбической или моноклинной системы. Пары иода в воздухе окрашены в красивый интенсивно фиолетовый цвет. Принято считать, что в парообразном состоянии иод образует двухатомные молекулы, которые изображаются символом  $I_2$ . При высоких температурах эти молекулы распадаются на бесцветные одноатомные  $I_2 \rightarrow 2I$  (Evans, 1910).

Добби и Фокс (Dobbie, Fox, 1921) наблюдали обесцвечивание паров иода при температурах выше 800° С. Они исследовали пары иода в запаянных трубках. Фотографирование спектров показало, что даже при 1350° С еще имело место слабое поглощение в промежутке 399—442 нм.

Исследование паров иода в вакууме показало полное или почти полное их обесцвечивание даже при обыкновенной температуре или при нагревании на водяной бане (Dewar, 1898; Wright, McGregor, 1929). По моим данным (Мохнач, 1962б), цветность соединений иода, а также их биологическая активность зависят от присутствия в них иода в положительно одновалентной форме 1+ или  $\sim 1+$ . Следовательно, обесцвечивание паров иода как при высоких температурах, так и в вакууме объясняется тем, что исключено поляризующее влияние на молекулы иода паров воды. В этих условиях положительно одновалентная форма иода существовать не может. По-видимому, она превращается в нульвалентную форму  $I^0$ , которая обычно ошибочно приписывается молекуле  $I_2$  и изображается в виде  $I^0—I^0$ . Поскольку в естественных условиях на Земле иод всегда находится под поляризующим влиянием воды, молекула его не может обладать симметрией, можно допустить лишь перемену знака заряда. Все формы существования иода, все его превращения определяются прежде всего влиянием воды.

Иод принадлежит к числу элементов, подавляющее большинство атомов которых находится в состоянии так называемого рассеяния. Под рассеянием элементов В. И. Вернадский подразумевал те формы их нахождения, к которым «неприменимы наши обычные представления о газообразном, жидком или твердом состоянии материи» (1954б : 517). Вернадский назвал его микрокосмической смесью. «Рассеяние в виде таких „следов“ является наиболее характерной и обычной формой нахождения иода в земной коре» (1965 : 45). «Дисперсное состояние, по старой терминологии В. И. Вернадского, — микрокосмическое. Состояние до сих пор неясное, в котором отдельные атомы (ионы) оказываются рассеянными в совершенно чуждой им обстановке. Входят ли они в решетки

в качестве „случайных гостей“ или образуют обломки самостоятельных решеток между другими минеральными телами, удерживаются ли они в сильно дисперсном виде силами абсорбционного порядка, — остается совершенно неизученным и неясным» (Ферсман, 1955 : 450). По подсчетам геохимиков, среднее содержание иода в земной коре ничтожно мало, всего несколько сотых тысяч процента. И тем не менее этот крайне редкий элемент присутствует всюду: «нет ничего в окружающем нас мире, где тончайшие методы анализа в конце концов не открыли бы несколько атомов иода» (Ферсман, 1954 : 181).

Экспериментальное исследование формы такого типичного элемента рассеяния, каким является иод, и воздействия на него окружающей среды было бы очень трудной, чтобы не сказать невозможной задачей, если бы атомы иода действительно находились в том таинственном, непостижимом «микрокосмическом состоянии», которое нельзя себе представить иначе, как проявление свободного движения атомов. Я полагаю, однако, что в реальном мире дело обстоит не так и что, рассматривая влияние окружающей среды на атомы иода, никак нельзя не учитывать влияния на них воды уже по одному тому, что гигантская масса иода на нашей планете находится в водах океана. В. И. Вернадский (1965 : 46) сам указывает на то, что явление рассеяния элементов связано с нахождением воды в земной коре. «Это большое планетное явление — единая масса воды. Уединенной воды, не связанной с единым водным равновесием земной коры. . . , по-видимому, нет . . . Вода захватывает почти все химические элементы, является в форме водных растворов, в огромной массе слабых, и в господствующих наших представлениях этот водный раствор представляет из себя форму рассеяния химических элементов, состоит из свободно двигающихся в растворе положительно и отрицательно заряженных атомов и их групп». Единая масса воды земной коры — это утверждение представляет большое научное обобщение В. И. Вернадского. Вода пропитывает всю поверхность Земли, всю биосферу. Можно смело сказать, что, за исключением сравнительно небольших участков пустынь, наша планета влажная. А если это так, то иод не может уйти от влияния воды и, как правило, просто находится в водном растворе.

Тот факт, что иод в естественных условиях в биосфере неразрывно связан с водой, является для исследователя счастливым обстоятельством, которое дает возможность найти формы его существования в природе, раскрыть тайну загадочного состояния рассеяния иода. Именно поэтому я начал изучение электронных спектров поглощения водных растворов различных соединений иода. Я полагал при этом, что такие исследования могли бы раскрыть еще одну не менее важную тайну этого полного загадок элемента — тайну его уникального антисептического действия.

Электронные спектры поглощения водных растворов молекулярного иода и иода-иодида показали, что эти растворы представляют сложные системы. Как видно из литературных данных, в абсорбционном спектре водного раствора молекулярного (кристаллического) иода в промежутке 185—800 нм можно наблюдать полосы поглощения при  $\lambda_m \sim 290$ ,  $\sim 350$ ,  $\sim 460$  нм. В спектре водного раствора иодида, например иодистого калия или натрия, а также иодистоводородной кислоты наблюдаются положения максимумов при  $\lambda_m$  192—193 и 226 нм. Абсорбционный спектр водного раствора иода-иодида, например молекулярного иода с иодистым калием, характеризуется положениями максимумов при  $\lambda_m$  192—193, 226,  $\sim 290$  и  $\sim 350$  нм.

Мои спектрофотометрические исследования (Мохнач, Русакова, 1960; Мохнач, 1962б) в критическом сопоставлении с литературными данными (Katzin, 1953, и мн. др.) позволили расшифровать спектры водных растворов различных соединений иода. До последнего времени, несмотря на

многочисленные исследования спектров поглощения водных растворов иода-иодида, экспериментальные данные дают возможность с уверенностью приписать только полосы поглощения при  $\lambda_m$  192—193 и 226 нм гидратированному аниону  $I^-$  (Scheibe, 1926, 1928; Frank, Scheibe, 1928; Fromherz, Menschik, 1929; Lederle, 1930; Awtrey, Connick, 1951; Katzin, 1953; Мохнач, 19626).

Полосы поглощения с  $\lambda_m \sim 290$  и  $\sim 350$  нм встречаются не только в водных растворах иода-иодида, но и во многих других растворах иода, дигалогенов и иодполимеров в разных растворителях. Их изучение, как показано мной (Мохнач, 19626, 1968), представляет не только большой теоретический интерес, но имеет очень важное практическое значение, о чем будет речь дальше. Многочисленные исследователи (Crumbly et al., 1910; Winther, 1924; Job, 1928; Lowry et al., 1928; Fromherz, Lih, 1931; Gilbert et al., 1931; Awtrey, Connick, 1951; Hersch, 1957, и мн. др.) приписывали обе полосы поглощения с  $\lambda_m \sim 290$  и  $\sim 350$ —360 нм одному и тому же сложному аниону  $I_3^-$ . В ряде исследований (Мохнач, Русакова, 1960; Мохнач, 19626 и др.) мною было показано, что эти полосы поглощения очень часто встречаются раздельно и, следовательно, не могут принадлежать одному и тому же компоненту раствора. Это впоследствии было подтверждено другими авторами (Година, Фаерман, 1967). По моим данным, максимум поглощения при  $\lambda_m \sim 290$  нм принадлежит триодиду  $I_3^-$ , а максимум при  $\sim 350$ —360 нм — оксианиону  $IO^- (I^{1+})$ .

Максимум поглощения при  $\lambda_m$  450—460 нм, по имеющимся в литературе предположениям (Katzin, 1953, и др.), принадлежит сольватированной молекуле  $I_2$ . В теоретических рассуждениях обычно принимается, что эта молекула имеет симметричную электронную структуру с дипольным моментом, равным нулю, как это указывается в учебных руководствах. Однако многие авторы (Williams, Allgeier, 1927; Williams, Ogg, 1928; Fairbrother, 1948; Kleinberg, Davidson, 1948), измеряя величину поляризации иода в различных растворителях, как полярных, так и неполярных, утверждают, что найденные значения дипольных моментов больше, нежели это требуется симметрией молекулы, и приводят значения дипольных моментов, которые даже в неполярных (апротонных) растворителях находятся в пределах 0.6—1.5 Д.

Спектрофотометрические исследования водных растворов иода и идентификация компонентов этих растворов дали возможность исследовать растворы иода в предельно низких концентрациях, находящихся на границе чувствительности спектральных приборов СФ-16 и СФ-4А. Эти растворы содержат хорошо знакомые нам простые и сложные ионы  $I^{1-}$ ,  $I_3^-$ ,  $IO^- (I^{1+})$ ,  $IO_3^-$ ,  $n \cdot H_2O [I^{1+} \dots I^{1-}]$ , сочетание и относительные количества которых, а также валентные состояния иода в них находятся в зависимости от химических и физических условий среды (Мохнач, 19626). Таким образом, применение для изучения водных растворов иода такого тонкого физического метода, как спектрофотометрия, не открывает никаких особых форм существования иода, которые отвечали бы его атомарному состоянию. Иод в степени окисления 0, т. е. в виде  $I^0$ , как я указывал раньше (Мохнач, 1968), может существовать, и то очень короткое время, только в экстремальных условиях.

Новейшие исследования диссоциации и рекомбинации иода в экстремальных условиях флеш-фотолиза (Колдин, 1966) показывают, что при действии вспышки на пары иода последний частично диссоциирует, а затем атомы рекомбинируют:



Скорость рекомбинации можно определить фотометрическим методом. Применение фотометрий основано на том, что молекулярный иод пог-

лощает в видимой области, где атом иода не поглощает. Большая часть атомов иода, образующихся при флеш-фотолизе, рекомбинирует, даже не успевая разойтись, и это доказывает, что растворенные молекулы заключены в «клетке» растворителя. Существование молекул иода в «клетке» растворителя подтверждает правильность формулы для молекулярного иода в водном растворе в виде  $n \cdot \text{H}_2\text{O} [I^{1+} \dots I^{1-}]$ , предложенной мною для объяснения некоторых свойств молекулярного иода. Данные флеш-фотолиза представляют экспериментальное доказательство высказанного мною (Мохнач, 1962б) положения, что иод в виде  $I^0$  является формой бесцветной, которая может существовать только в экстремальных условиях, созданных человеком. Эти результаты полностью согласуются с результатами спектрофотометрических исследований иода при высоких температурах, о которых я говорил раньше (Мохнач, 1962б, 1968).

Даже экстремальные условия вспышки переводят молекулярный иод в атомарное состояние только на мгновение. Поэтому совершенно нереально существование в естественных условиях на Земле рассеянного иода в виде отдельных атомов. Принимая во внимание, что иод в виде  $I^0$  может существовать только при очень высоких температурах, теоретически можно было бы допустить существование иода в виде отдельных атомов в вулканических газах, тем более что он обнаружен в жидкой магме. Однако при исследовании их иод был обнаружен только в виде  $HI$ , т. е. в форме  $I^{1-}$ .

Если существование рассеянного иода в очень слабых концентрациях в виде ионов  $I^{1-}$ ,  $I_3^-$ ,  $IO^- (I^{1+})$ ,  $IO_3^-$ ,  $IO_4^-$  и  $n \cdot \text{H}_2\text{O} [I^{1+} \dots I^{1-}]$  является вполне реальным в капиллярной воде литосферы, то тем более естественно присутствие их в гидросфере и живом веществе. В круговороте иода в биосфере решающая роль принадлежит живому веществу, «влиянию жизни», как говорит В. И. Вернадский. Он приводит чудесное выражение Дюбуа: «Живой организм — это одушевленная вода — l'eau animée» (1965 : 79). Живая клетка является своеобразной микробиогидросферой, так как на 60—99.7% состоит из воды. Именно поэтому история иода в биосфере полна живых, необыкновенно разнообразных и увлекательных превращений этого элемента, полного загадок.

В поисках атомарного иода нельзя, конечно, не обратить внимания на его состояние в жестких кристаллических структурах. Молекулярный иод в кристаллическом состоянии относится к молекулярным кристаллам и рассматривается обычно как неполярное вещество (Коулсон, 1965 : 324). Рентгеноструктурный анализ показывает, что элементами, из которых построен кристалл, являются отдельные двухатомные молекулы. Коулсон, однако, отмечает, что при переходе иода из парообразного в кристаллическое состояние длина связи увеличивается от 2.66 Å для газа до 2.68 Å для твердого тела. Полинг (1964) приводит для твердого состояния значение 2.70 Å. Это расстояние гораздо меньше кратчайшего расстояния (3.54 Å) между атомами соседних молекул. Очевидно, силы, образующие кристалл, совершенно отличны от валентных сил, образующих каждый элемент, и, по-видимому, значительно слабее их. Это — силы Ван-дер-Ваальса, или поляризации (Коулсон, там же). Можно допустить наличие у молекул иода постоянной асимметрии молекулы и постоянного дипольного момента, благодаря чему возникает ориентационное притяжение между отдельными молекулами. Так как кристаллы иода быстро разрушаются при повышении температуры, индукционный эффект, который преобладает при повышенных температурах, не может оказывать заметного влияния на взаимодействие молекул иода в твердой фазе, при комнатной температуре преобладает ориентационный эффект. Принимая это во внимание, можно допустить, что молекула  $I_2$  в кристалли-



ческом состоянии имеет вид  $I^{1+} \dots I^{1-}$ . Присутствие в кристалле  $I^{1+}$  я показал экспериментально исследованием спектров поглощения раствора кристаллического иода в сверхрастворителях. Диметилформамид и диметилсульфоксид обладают, как известно (Parker, 1965), не только свойством растворять огромное число веществ, даже большее, чем вода. Они обладают еще чрезвычайно ценным, уникальным свойством изолировать из раствора положительно заряженные компоненты и оставлять в растворе «свободными» отрицательные ионы. Как мною показано (Мохнач, 1962б), абсорбционный спектр водного раствора кристаллического иода, характеризующийся тремя полосами поглощения при  $\lambda_m \sim 288$ ,  $\sim 350$  и  $\sim 460$  нм, отвечает формам  $I_3^-$ ,  $IO^-$  и  $n \cdot H_2O [I^{1+} \dots I^{1-}]$  соответственно. При исследовании абсорбционных спектров раствора кристаллического иода в диметилформамиде в них были обнаружены только две полосы поглощения — при  $\lambda_m 288$  и 350 нм, а полоса с  $\lambda_m 460$  нм исчезла. Это подтверждает правильность моего понимания формулы молекулярного иода  $I_2$ , как  $n \cdot H_2O [I^{1+} \dots I^{1-}]$ . Ведь если бы молекула иода была симметричной, электрически нейтральной, в виде  $I^0—I^0$ , она, не обладая положительным зарядом, не должна была быть «изолирована» сверхрастворителем и соответствующая ей полоса поглощения в спектре сохранилась бы. Но этого не произошло: молекула  $n \cdot H_2O [I^{1+} \dots I^{1-}]$  как таковая перестала существовать, распалась благодаря взаимодействию положительного  $I^{1+}$  с диметилформамидом, а потому исчезла из спектра и соответствующая ей полоса поглощения при  $\lambda_m 460$  нм.

Как показано мною в ряде работ, все соединения иода, заключающие его в степени окисления  $\sim 1+$ , обладают биологической активностью, в частности антисептическими свойствами, а также цветностью. Все соединения иода, заключающие его в других степенях окисления, не обладают ни биологическим эффектом, ни цветностью, если этими свойствами не отличаются другие компоненты молекулы. Эта закономерность распространяется на всю группу галогенов, т. е. на фтор, хлор, бром и предположительно — астат (Мохнач, 1968). Установление этой закономерности помогает разобраться во многих природных явлениях химии галогенов и вести направленные поиски биологически активных веществ, в особенности обладающих антисептическими свойствами. Это, конечно, упрощает и синтез таких веществ.

## Глава II

### ИОД КАК МИКРОБИОЭЛЕМЕНТ. ПРОБЛЕМА ИОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Знаменитый исследователь и создатель ряда трансурановых элементов Гленн Сиборг охарактеризовал значение иода как микроэлемента в следующих словах: «Интересно представить себе, как изменилась бы наша жизнь (если бы вообще было возможно ее существование) в том случае, если бы некоторые элементы стали неустойчивыми. Так, например, одним из элементов, для которого существует только один устойчивый изотоп, является иод. Этот элемент входит в состав тироксина — гормона щитовидной железы, являющегося жизненно необходимым в качестве регулятора роста организма и регулятора скорости процессов обмена веществ. Трудно даже себе представить, какую форму приняла бы жизнь позвоночного животного, если бы в природе отсутствовал этот элемент» (Перлмен, Сиборг, 1959 : 111). Великую, поистине космическую роль иода в появлении, развитии и сохранении жизни на Земле не мог и не может взять на себя никакой другой элемент.

Свойства иода как микробиоэлемента были хорошо известны людям за тысячи лет до того, как был открыт этот химический элемент. В течение целых тысячелетий иод вел незримое существование в качестве никому неведомого микробиоэлемента и люди правильно пользовались им. Еще Гиппократ указывал на целебные свойства морских водорослей при зобе. В китайском кодексе 1567 г. до н. э. содержатся весьма разумные рекомендации по применению морских водорослей при зубной болезни (Sollmann, 1957).

В XIII в. н. э. в Европе испанец Касамида открыл целебные свойства порошкообразной золы морской губки, которую он с успехом применял как лечебное средство при зобе. Применение жженой морской губки при лечении «скрофулы» было описано Арнольдом из Виллановы (Арнольд Бачероне, ум. 1312), преподававшим медицину в Монпелье, которому обычно, но, по-видимому, ошибочно приписывают открытие этого метода (Weil, Sturm, 1927). Возможно, что Арнольд из Виллановы имел дело с зобом или сифилисом, если допустить, что сифилис был известен в Европе до открытия Америки. Принимая во внимание, что в золе морской губки иод содержится главным образом в виде иодистого натрия, применяемого при сифилисе и поныне, можно предположить, что Арнольду Бачероне принадлежит приоритет в применении иодидов при сифилисе.

500 лет назад в Китае и Японии жителям было приказано употреблять в пищу морскую капусту с целью сохранения здоровья. Нельзя не признать очень разумным этот указ, так как капуста содержит почти все химические элементы морской воды, важнейшим из которых является иод. Кроме того, в ней много ценных органических соединений (белки, жиры, углеводы, органические кислоты, витамины). Поэтому морскую капусту могли тогда, как и теперь, с успехом применять при зобе, цинге, подагре, атеросклерозе.

Эмпирическое применение природных продуктов, содержащих иод, продолжалось еще ровно 500 лет после смерти Арнольда Бачероне до открытия иода Куртуа в 1812 г. Уже через 8 лет после этого Штрауб и Куанде (Straub, Coindet) ввели иод в клиническую практику при лечении зоба (Darmstaedter, 1932), но только в середине XIX в. широкие и точные исследования французского химика Шатена (Chatin, 1850a, 1850b, 1851, 1852, 1876) положили начало исследованию зоба как эндемического заболевания, вызываемого дефицитом иода.

Шатен впервые показал, что в небольшом количестве иод содержится почти во всех природных телах нашей планеты — воде, растениях, животных, почве, минералах — сере, фосфоре, цинке, свинце, меди и т. п., а также в аэролитах. В 1850 г. он обнаружил значительные количества иода в кресс-салате (*Nasturtium officinale* L.), белой водяной кувшинке (*Nymphaea alba* L.) и других водных растениях, которые еще в средние века эмпирически применяли для лечения скрофулеза, туберкулеза и эндемического зоба. Содержание иода в наземных растениях зависит от места произрастания, но не от вида растения. В клеточном соке растений иод находится в форме щелочных иодидов. Ископаемые растительные остатки — каменный уголь, торф, лигнит — также содержат иод. Иод распространен не только в растительном мире, он обнаружен в организме всех животных. Интересно, что пресноводные животные — губки, лягушки, водяные крысы — содержат больше иода, чем растения из тех же водоемов (Chatin, 1859b). Иод находится как в морской воде, что было известно и до Шатена, так и во всех пресных источниках, даже в тех, которые вытекают из глетчеров. Летучесть иода, присутствие его в дождевой воде и росе и некоторые другие наблюдения привели Шатена к выводу, что иод должен находиться и в атмосфере. Действительно, путем поглощения иода растворами поташа удалось установить, что воздух Парижа

содержит 1/500 мг иода в 4 м<sup>3</sup>. Содержание иода в воздухе меняется в зависимости от влажности, температуры и многих других условий, в том числе от содержания этого элемента в верхних слоях почвы и в водах. Содержание иода в дождевой воде составляет 0.08—0.5 мг на 10 л. Удивительно точные для того времени количественные анализы воздуха и воды на содержание иода позволили Шатену установить несомненную связь между распространением зоба и содержанием иода в окружающей среде. Шатен произвел исследования содержания иода в воздухе и водных источниках в Альпах и Пиренеях. Он установил замечательный факт: чем выше в горы, тем меньше иода в воде и воздухе горных долин, а в горных селениях все больше зоба и кретинизма. Французская академия наук признала настолько важными исследования и выводы Шатена, что назначила для проверки его наблюдений комиссию, в состав которой вошли виднейшие химики Франции. Комиссия академии подтвердила данные Шатена о повсеместном распространении иода, но его важный вывод о связи зоба с дефицитом иода в среде обитания был подвергнут сомнению. К тому же некоторые видные химики, повторив его исследования, не подтвердили данных его химических анализов. Их отрицательные результаты указывают не на ошибки Шатена, а на те исключительные трудности, которые удалось преодолеть этому талантливому аналитику. Постепенно создавалась атмосфера недоверия вокруг работ Шатена, и в конце концов его глубокие по замыслу и удивительные по экспериментальному мастерству исследования были совершенно забыты (Fellenberg, 1923). Шатену не суждено было дожить до всеобщего признания и торжества своих идей, но славное имя его навсегда будет связано с важнейшей главой эндокринологии — патологией иодной недостаточности.

Идея тесной зависимости животного мира и человека от элементарного состава среды обитания получила дальнейшее развитие 100 лет спустя в трудах А. П. Виноградова и его школы. Влияние на организм различных химических элементов проявляется особенно заметно в областях с резким недостатком или избытком какого-нибудь элемента — геохимических провинциях. Среди организмов есть виды, которые обладают способностью избирательно концентрировать тот или иной элемент. Эти организмы-концентраторы, выполняющие различные геохимические функции, известны теперь для целого ряда химических элементов (селен, бор, фтор, алюминий, кремний, фосфор, марганец, сера, хлор, калий, кальций, ванадий, железо, медь, кобальт, цинк, мышьяк, бром, стронций, иод, барий и, вероятно, еще некоторые другие — Виноградов, 1950б).

Большое теоретическое и практическое значение имеет и другое понятие, сформулированное А. П. Виноградовым (1952), — биогеохимические провинции. Это различные по величине области, характеризующиеся определенной концентрацией в живых организмах того или иного элемента. Концентрация элемента может быть нормальной, повышенной или недостаточной, вызывая соответствующую биологическую реакцию, иногда в виде биогеохимических эндемий. Эндемический зоб и представляет такую биогеохимическую эндемию, вызываемую дефицитом иода. Многочисленные новейшие исследования причин эндемического зоба подтверждают это положение. В обзорной статье о результатах исследований по эндемическому зобу в странах Латинской Америки Стенбари пишет «о том, что недостаток иода является основным, если не единственным этиологическим фактором. Это впервые было отчетливо показано в 1951 году, когда исследования, проведенные в западном районе Аргентины, выявили безусловную связь между количеством иода, попадающего в организм, и наличием зоба. Эти исследования показали также, что пополнение запасов иодида в организме улучшает физиологическую деятельность щитовидной железы» (Stanbury, 1971 : 154). Тщательные исследования многих

авторов по эндемическому зобу в Латинской Америке единогласно свидетельствуют в пользу общепринятой его этиологии. Однако безусловная связь между количеством иода, попадающего в организм, и наличием зоба была отчетливо показана не в 1951 г., как пишет Стенбари, а в 1851-м, т. е. ровно на 100 лет раньше, как выше сказано, Шатеном. Все остальные исследования, как бы хороши они ни были, представляют только подтверждение приоритетных результатов Шатена (Chatin, 1851).

В течение 100 лет, прошедших с момента появления первых работ Шатена, никому не удалось поставить под сомнение его выводы. Тем не менее за это время появилось немало работ, посвященных исследованию роли других зобогенных факторов, помимо иодной недостаточности. В этой связи интересны результаты, полученные Гаитаном и Ванером (Gaitan и Wahner) при исследовании высокоэндемичного района в долине Каука в Колумбии. После того как в 1955 г. в этом районе было введено иодирование поваренной соли, заболеваемость эндемическим зобом резко уменьшилась. Однако эндемия среди школьников исчезла не полностью, несмотря на то что многократные измерения среднесуточной экскреции иода у школьников в долине Каука обнаружили действительную ассимиляцию иода. Среднесуточная величина экскреции иода, которая практически считается показателем его запасов в организме, достигала у школьников 220 мкг в сутки. Это свидетельствует о достаточном снабжении организма иодом для предотвращения эндемического зоба, если бы единственной его причиной была недостаточность этого элемента. «Так как заболеваемость зобом различна в разных районах, Gaitan и его сотрудники предположили, что в питьевой воде имеется зобогенное вещество (или вещества) и что концентрация его в разных местах различна. Они проверили эту гипотезу, давая крысам воду из различных источников. Вода, потребление которой, по-видимому, связано с появлением зоба у человека, вызывала его и у крыс. Gaitan и его сотрудники занялись тщательным изучением различных источников в долине Каука и обнаружили, что в некоторых из них имеются вещества, вызывающие зоб. Эти вещества являются летучими и содержат серу; их молекулярный вес приближается к 250. В настоящее время стремятся выделить эти вещества и определить их химические свойства с помощью концентрации, газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Если эти попытки увенчаются успехом, можно будет идентифицировать новый класс зобогенных агентов, оказывающих действие в низких концентрациях» (Stanbury, 1971 : 155—156).

С моей точки зрения, исследования Гаитана и его сотрудников имеют важное принципиальное значение. Прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что открытые ими зобогенные вещества содержат серу. А сера, как известно, входит в состав «классических» антитиреоидных веществ — тиомочевины, ее гомологов и ряда других. Мои исследования биологической активности соединений галогенов на электронно-биологическом уровне показали, что их активность всегда связана с положительно одновалентной формой галогена, т. е. со степенью окисления  $\sim 1+$  (Мохнач, 1962б, 1968). Исследование электронных спектров поглощения водных растворов тироксина позволило предположить, что специфическая гормональная функция тироксина связана с присутствием иода в положительно одновалентной форме. Как показывают мои исследования спектров поглощения растворов тироксина при воздействии тиомочевины, биологически активная положительно одновалентная форма иода превращается в неактивную. Этим, по моему мнению, объясняется потеря специфической активности гормона и антитиреоидный эффект тиомочевины. Можно допустить, что обнаруженные Гаитаном и другими содержащие серу вещества вызывают зоб не непосредственно, а путем сходного с тиомочевинной действия на тиреоидные гормоны. Подобно тиомочевине и другим

содержащим серу антитиреоидным веществам они превращают положительно одновалентную форму иода в гормонах в форму неактивную, чем и объясняется их зобогенный эффект. Насколько мне известно, до сих пор не обнаружено ни одного вещества, которое оказывало бы такой эффект непосредственно. Все подобного рода эффекты связаны с превращением иода в тиреоидных гормонах.

«Океан является резервуаром, откуда черпается весь иод атмосферы и транспортируется далее на континент. . . В атмосфере иод повторяет историю воздушных масс и атмосферной влаги; испаряясь над океаном, эти массы обрушиваются на континент и теряют здесь содержащиеся в них соли и иод» (Виноградов, 1950б : 77). Количество иода, который привносится таким образом на континент, составляет в среднем 10 г на гектар. Дальнейшее его распределение по континенту зависит от строения, состава и свойств почв. По подсчетам геохимиков, содержание иода в земной коре составляет всего 10<sup>-4</sup>% (Гайсинский, Адлов, 1968).

Несмотря на то что, казалось бы, благодаря неравномерному нагреванию воздуха, ветрам и бурям содержание иода в воздухе должно быстро нивелироваться, этого не происходит. Анализы воздуха над побережьем Черного и Азовского морей обнаруживают 10—50 мкг иода в 1 м<sup>3</sup>, в районе Киева уже только 1 мкг, а в континентальных областях — 0.2 и меньше (Дмитриев, Скворцов, 1953). Если подобные различия в концентрации иода устойчиво поддерживаются в атмосфере, то нет ничего удивительного в том, что в твердой среде — в почве — эти различия по мере удаления от берега моря или океана выражены еще резче. Количество иода на 1 кг сухого вещества в органическом иле на дне водоемов в 1000—2000 раз, в целинной почве у берега в 100, в 10 км от моря в 20—25, в 15 км уже только в 5—6 раз больше, чем на распаханых землях вдали от моря (Лаврентьев, 1953).

Новые данные подтверждают эти соотношения. «В почвообразующих породах содержание иода может изменяться в 400—1000 раз (моренные пески, ультраосновные породы, известняки), в почвах (при сравнении 500 отдельных образцов видов и типов почв) — в 500 раз, в питьевых водах — в 7000 раз. . . Содержание иода в воздухе, вероятно, изменяется в континентальных областях по сравнению с некоторыми приморскими почти в 1000 раз. . . Воздух может приобрести большое значение в балансе иода у растений (по Кауэру растение из воздуха может поглощать около 60% необходимого ему иода), животных и человека, которые в некоторых провинциях могут получать такое количество иода, которое удовлетворяет их суточную потребность» (Ковальский, 1972 : 4).

Принимая во внимание распределение иода в атмосфере и в почвах, легко понять закономерности в распределении очагов эндемического зоба, как они представлены на карте, взятой из журнала «Хроника ВОЗ» (Эндемический зоб, 1965). На ней (рис. 1) легко проследить очаги и сплошные территории зобной эндемии в горных районах и на равнинах в зонах подзолистых почв, отмеченные черным цветом. Карта хорошо иллюстрирует прямую «зависимость содержания иода от содержания органического вещества в почве, проходящую сквозь всю геохимическую историю иода в биосфере. Торфянистые почвы наиболее богаты иодом. . . Подзолистые почвы содержат мало гумуса и соответственно мало иода» (Виноградов, 1950б : 79). Иллюстрацией могут служить сплошная зона эндемии в США около Великих озер в пределах почв на гранитах и подзолистых почв и прерии Северной Америки, которые богаты иодом и где зоба нет. Даже черноземная Украина не свободна от зоба, а зоны подзолистых почв являются зонами выраженной иодной недостаточности. В горных районах, особенно в зонах выщелоченных подзолистых лесных почв, везде сказывается дефицит иода. Кордильеры, Анды, Альпы, Скандинав-

ские горы, Пиренеи, Атлас, Кавказ, Урал, Алтай, Гималаи, Тибет и т. д. представляют классические зоны эндемического зоба. Близость многих из этих горных хребтов к океану сама по себе не спасает положение. Только способность приморских почв фиксировать иод, доставляемый с моря, может исключить возникновение зоба.

Виноградов (1950б) указывает на главные природные факторы и их сочетания, которые определяют иодный уровень и наличие либо отсутствие эндемического зоба в данной провинции. Факторы, которые исключают эндемию зоба, обеспечивая достаточный уровень иода в среде обитания, это — черноземы и другие почвы с высоким содержанием органического вещества, близость моря, преобладание испарения над поглощением влаги, минерализованные, артезианские воды, морская пища. Факторы, способствующие возникновению эндемического зоба благодаря низкому содержанию иода в среде: подзолистые, особенно песчаные почвы, местности в глубине континента и горы, преобладание осадков над испарением, пользование поверхностными водами, местные растительные продукты питания, выращенные на почвах с дефицитом иода.

С проблемой эндемического зоба связан неясный вопрос о характере связи иода с органическими веществами. Несмотря на то что гумусовые горизонты сильно увлажненных почв Хибин, например, или русских красноземов энергично промываются атмосферными осадками, иод в них удерживается очень прочно. Торфы извлекают иод из почвенных вод, прочно его удерживают, вследствие чего иод становится недоступным растениям, а следовательно, и человеку. Это, конечно, способствует развитию зубной эндемии (Виноградов, 1950б). Возникает вопрос: каков механизм прочной фиксации иода такими гумусовыми горизонтами? Существует мнение, что нерастворимая, прочно фиксированная часть иода находится в решетке алюмосиликатов. Мне кажется, можно дать другое объяснение этому факту: иод в любых формах образует с белками и продуктами их распада очень прочные комплексные соединения.

Исключают развитие эндемического зоба почвы и воздух приморских областей, насыщенные иодом. Они представляют благодатные условия для пышного развития жизни во всех ее формах и проявлениях, особенно для развития растений. Здесь хлебные злаки дают высокие урожаи, деревья достигают исполинского роста и долговечности. Даже в суровых климатических условиях Сахалина, Курил и Камчатки дикорастущие травы достигают 3—4 м высоты, а хлебные злаки — 2.5 м и дают чудесные урожаи. Вдоль тихоокеанского берега Калифорнии растут исполинские деревья — секвойя вечнозеленая (*Sequoia sempervirens* Endl.) и гигантская [*Sequoiadendron giganteum* (Lindl.) Buchholz]. Диаметр их стволов 10 м и более, а высота — 140 м, т. е. высота Исаакиевского собора или шпиля Петропавловской крепости. Возраст этих гигантов определяется несколькими тысячелетиями. Необходимое условие для нормального развития этих исполинов — присутствие морского тумана, несущего с просторов Тихого океана жизненно важный микроэлемент иод. Поэтому граница распространения морского тумана — 30—35 км в глубь материка — точно определяет узкую зону распространения секвойи.

Значение иода для развития растений подтверждается многочисленными экспериментами. Подкормка иодом повышает урожай зеленой массы хлопчатника, кукурузы, овса, овощей, сахарной свеклы и т. д. на 6—22% (Пейве, 1963). Интересные и важные результаты получены Ш. М. Кулиевым (1962). Для повышения урожайности хлопчатника он применил 0.1%-й раствор иодистого калия и 0.1%-й раствор иодидафтената для замачивания семян в течение 6 часов, что дало прибавку урожая хлопчатника на 15.3 и 18.8% соответственно. Таких примеров в литературе



рис. 1. Очаги эндемического зоба во всех странах мира (Эндемический зоб, 1965).

очень много, и положительное влияние иодной подкормки на рост и развитие культурных растений не вызывает никаких сомнений.

Особое значение в очень сложной и запутанной истории странствования иода на Земле имеет деятельность тех живых организмов, которые начали концентрировать иод в водах древнейшего океана. Уже на заре жизни морские водоросли умели, видимо, накапливать этот важнейший микробиоэлемент, без которого вообще нельзя представить жизнь на Земле ни в ее прошлых, ни в современных формах. При сравнительном изучении содержания иода в морской воде и в морских растениях и животных обращает на себя внимание способность некоторых водорослей и губок концентрировать иод. Морские водоросли являются классическим примером участия живого вещества в кругообороте иода в биосфере. Самое открытие этого элемента Куртуа в зоне обычно встречающихся у берегов Франции *Fucus* и *Laminaria* обязано тому счастливому обстоятельству, что именно представители этих родов являются самыми энергичными концентраторами иода. Содержание иода в этих водорослях превышает его концентрацию в морской воде в 30 000 раз и достигает 1% сухого веса водоросли и даже больше (Black, 1948), что равно 0.2% иода в живой водоросли. Не только морские, но и пресноводные водоросли, например *Vaucheria dichotoma*, концентрируют большие количества иода. Водоросли в пресных водоемах содержат больше иода, чем водные цветковые растения.

Как показывают многочисленные исследования, все без исключения морские водоросли содержат иод, но количества его в растениях разных родов, видов и даже в пределах одного и того же вида варьируют в широких пределах — от следов до 0.3%. Так, *Laminaria japonica* вблизи Владивостока содержит около 0.2% иода (на сухое вещество), а в Татарском проливе — 0.3, *Phyllophora rubens* вблизи Севастополя — около 0.1, а в открытом море — 0.3%, и т. п. Содержание иода меняется не только по мере удаления вида от берега моря, но зависит также от глубины его местообитания. Разным вертикальным зонам отвечает различное содержание иода: чем глубже живут водоросли, тем больше иода они содержат. Для *Phaeorhysaeae*, например, у берегов Калифорнии на глубине от 0 до 10 м количество иода увеличивается в 10 раз, а в Баренцевом море в 400 раз! (Виноградов, 1935).

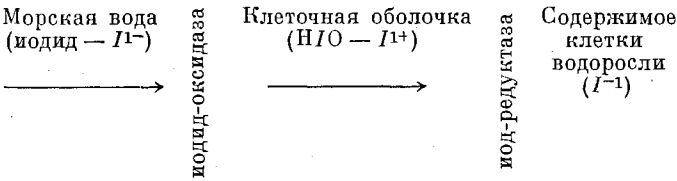
Грандиозный масштаб жизнедеятельности водорослей был, конечно, еще большим в водах первичного океана в протерозое, так как тогда вообще не существовало многих групп животных, для которых водоросли служат пищей. Водорослевые и бактериальные сообщества представляли главный компонент биосферы уже около 3 млрд лет назад, и уже тогда водоросли обладали способностью концентрировать иод. В осадочных породах не только позднего, но даже среднего протерозоя найдены остатки многих видов водорослей. Во многих районах суммарная мощность пород водорослевого происхождения достигает сотен метров и запасы живого вещества, включенные в водорослевые слои, должны были быть просто астрономическими (Вологдин, 1966). Эти огромные массы вещества водорослей захоронились в осадочных породах и постепенно превращались в нефтепроизводящие свиты — керогены. В Северной Америке из отложений докембрия уже добывают нефть. Сейчас не остается никаких сомнений в том, что нефть имеет органическое происхождение и что водоросли могли создать геологические запасы керогенов.

В настоящее время промышленная добыча иода имеет два источника сырья — нефтяные воды и морские водоросли. Таким образом, в обоих случаях источник промышленного получения иода один — морские водоросли. Возникает очень интересный и важный вопрос: каким образом водоросли извлекают иод из морской воды и, главное, как они удерживают



в своих клетках такое огромное количество иода? Ведь иод очень токсичен и в больших концентрациях должен губить клетки водорослей, подобно тому, как он губит клетки бактерий. Каков механизм этого удивительного процесса? Можно сделать самое простое предположение: иодистые соли, содержащиеся в морской воде, прежде всего иодистый натрий, диффундируют через оболочки клеток водорослей и постепенно накапливаются в протоплазме клеток. Однако это предположение несостоятельно уже просто потому, что водоросли постоянно омываются водой и во время волнения, а тем более бурь иод должен энергично вымываться из водорослей. В результате содержание иода в водорослях не могло бы превышать его концентрацию в водной среде. Можно сделать другое столь же естественное допущение: иод, проникая в клетки водоросли, образует комплексные соединения с высокополимерами, подобные иодированному белку, иодистому крахмалу, иодамилодекстрину, иодамилозе, иодполивинилового спирту и т. п. Однако мои спектрофотометрические исследования водных растворов комплексных соединений иода с высокополимерами в сочетании с диализом растворов (Мохнач, 1962б) показали, что иод очень скоро полностью уходит из высокополимера, диффундируя сквозь мембрану в воду. Таким образом, и второе допущение нельзя принять, так как оно противоречит экспериментальным данным.

В ряде работ зарубежных авторов (Kylin, 1929, 1930; Dangeard, 1930, 1933; Shaw, 1959, 1960, и др.) доказано присутствие на внешней поверхности клеток водорослей ферментов, окисляющих иодиды ( $I^{-}$ ) до молекулярного иода ( $I_2$ ). Молекулярный иод, взаимодействуя с водой, дает, как известно, иодноватистую кислоту  $HIO$ , где иод находится в положительно одновалентной форме  $I^{+}$ , с моей точки зрения — единственной форме, в которой иод проявляет свою разнообразную биологическую активность. Был обнаружен замечательный факт, что скорость поглощения иода водорослью *Laminaria* меняется в зависимости от содержания в воде иодноватистой кислоты в большей степени, чем от содержания молекулярного иода (Shaw, 1959). Таким образом, иод проходит через оболочку клеток в форме  $HIO$  ( $I^{+}$ ). На внутренней поверхности клеток водорослей находятся восстановительные ферментные системы. В результате нового ферментативного превращения положительно одновалентный иод  $I^{+}$  опять превращается в иодид ( $I^{-}$ ) и может в силу своей нетоксичности накапливаться водорослью в очень больших количествах, так как на внутренней поверхности клеточной оболочки нет окислительных ферментных систем и образовавшийся иодид не может превратиться в  $I^{+}$  и выйти через клеточную оболочку наружу. Это можно себе представить в виде следующей упрощенной схемы:



Вот почему никакие океанские штормы, бури, ураганы не могут извлечь иода из клеток водорослей, если, конечно, при этом не будут механически повреждены их оболочки. Присутствие окислительно-восстановительных ферментных систем на внешней и внутренней поверхности оболочки клеток водорослей объясняет загадочный механизм накопления в них иода. Этот механизм является подтверждением моего положения, что только иод в состоянии окисления  $1+$  ( $I^{+}$ ), особенно в форме  $I^{+}O_2^{-}$  ( $IO^{-}$ ), обладает биологической активностью, которая в этом важнейшем процессе выра-

жается в ее способности легко проникать через клеточные оболочки водорослей (Мохнач, 1962б, 1967а, 1968). Замечательно, что область точки роста у *Laminaria* содержит максимальное количество иода (Kylin, 1929). В водорослях наблюдаются и сезонные колебания концентрации иода. Максимум приходится на осенне-летний период, минимум — на зиму. Такие же колебания наблюдаются в щитовидной железе животных.

Великолепными концентраторами иода, которые превосходят иногда в этом отношении даже водоросли, являются морские губки. Исключительно богаты иодом губки, принадлежащие к семействам *Aplysinidae*, *Euspongiae*, *Hippospongiae* и другим из *Cornaspongiae* (Виноградов, 1935). Чрезвычайно интересно, что, по некоторым исследованиям, иодорганическое вещество губок содержит в значительных количествах 3,5-ди-иодтирозин. Какую роль может играть в метаболических процессах у губок эта иодированная аминокислота, которая, как известно, у высших млекопитающих сама по себе не обладает активностью, но служит, видимо, для создания тироксина? На этот вопрос пока нет ответа. Какими-то никому неизвестными путями через сотни миллионов, если не миллиардов лет филогенеза она в организмах, достигших высшей ступени развития, стала играть роль промежуточного звена в процессах создания важнейших гормонов — тироксина и трийодтиронина.

Черные пятна, рассеянные по всей нашей планете (рис. 1), означают не только зоб, но еще и многое другое. В зонах иодной недостаточности особенно часто наблюдаются признаки биологического вырождения, недоразвития организма, всевозможных наследственных уродств, вызванных, по-видимому, дисфункцией ДНК на почве дефицита иода. Человек и животные, обитающие в этих зонах, низкорослы, малосильны, неустойчивы к инфекциям, подвержены всевозможным заболеваниям (зоб, диспепсия, токсикозы беременности, недостаток молока у кормящих матерей, атеросклероз, гельминтозы и т. п.). Иод в организм человека поступает на 90% с пищей, причем основным источником иода является растительная пища, а продукты животного происхождения имеют гораздо меньшее значение (Еремич, 1965). Содержание иода в пищевых продуктах в районах зобной эндемии значительно ниже, чем в других районах: в картофеле в 30 раз, в зерне в 10, в молоке в 2 (Хворов, 1962). У взрослых недостаток иода в пище вызывает компенсаторное увеличение щитовидной железы (зоб в собственном смысле слова) и микседему (общий отек кожи), выпадение волос, понижение температуры тела, резкое снижение физической и умственной работоспособности и другие тяжелые симптомы. В раннем возрасте та же причина вызывает необратимые губительные психические нарушения, приводящие к кретинизму, глухонемоте и т. п. (Bircher, 1937; Ковалев, Роднянский, 1968).

Дадж с сотрудниками следовал 28 больных кретинизмом в горном районе Эквадора. У 23 чел. был зоб, иногда огромных размеров. Все больные были низкорослыми (115—145 см) и умственно резко отсталыми. Больше половины из них не могли справиться с заданиями, выполняемыми нормальным двухлетним ребенком. У 27 были нарушения речи и слуха, а у 17 — полная потеря слуха, у 23 — нарушена координация движений. Все больные обладали прыгающей походкой, и никто из них не мог двигаться друг за другом (Dodge et al., 1969, цит. по: Stanbury, 1971).

Стенбери пишет, что «эндемический кретинизм является наиболее важным аспектом эндемического зоба. Он появляется только в связи с тяжелым эндемическим зобом и корригирует с тяжестью эндемии. Считают, что он возникает в результате отсутствия гормона щитовидной железы в критический период созревания плода, но в настоящее время эта гипотеза не имеет еще веских доказательств. Внешние проявления кретинизма в различных эндемиях могут быть различными, но попытки провести

четкую границу между этими проявлениями могут создать искусственные различия. Естественно, имеется значительное сходство внешнего вида и симптоматики у больных кретинизмом и у других неполноценных лиц, выявляемых в районах тяжелого эндемического зоба во всем мире. Остается неясным, какую степень задержки психомоторного развития может вызвать эндемический зоб без классической клинической картины эндемического кретинизма. Число таких больных и их значение с социально-экономической точки зрения выше числа и значения больных настоящим типичным эндемическим кретинизмом, сопровождающим эндемический зоб» (Stanbury, 1971 : 161).

Клинические исследования показывают, что нарушение функции щитовидной железы имеет большое значение и в развитии гиперхолестеринемии и атеросклероза. При понижении функции щитовидной железы (микседеме) атеросклероз развивается не только гораздо чаще, но и в более молодом возрасте. Экспериментально доказано, что гормоны щитовидной железы могут остановить развитие атеросклеротических явлений и в определенной степени восстановить нормальную деятельность сердечно-сосудистой системы (Трангейзер, 1965; Лагун, Макаренко, 1966).

Ряд исследователей указывает на снижение количества холестерина и нейтральных жиров при лечении атеросклероза иодом (Соколовский, 1957; Харченко, Доктицкая-Затон, 1961).

Многочисленные наблюдения и экспериментальные данные указывают на значение иода не только для человека, но и для животных и растений. Недостаточное поступление иода с пищей и водой в организм домашних и диких животных также вызывает у них дисфункцию щитовидной железы и развитие зоба (Ламкин, 1954; Альмеев, 1960). Добавка соединений иода в корм и питьевую воду усиливает продуктивность и повышает рост скота и птицы — увеличиваются вес, надой молока, яйценоскость и т. п. (Каган, Казначей, 1951). Обработка иодом семян повышает урожайность отдельных сельскохозяйственных культур.

### Глава III

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ БОРЬБЫ С ИОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. ИОДИРОВАНИЕ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ИОДИСТЫМ КРАХМАЛОМ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения Организации Объединенных Наций (ВОЗ ООН), «эндемический зоб — одно из наиболее распространенных заболеваний, связанных с недостаточностью питания. Согласно недавно полученным данным, им поражено около 200 миллионов человек, и вряд ли существует страна, где бы не встречалось это заболевание. В тех районах, где распространенность эндемического зоба достигает 20% среди наиболее уязвимых возрастных групп (дети дошкольного возраста), он представляет одну из основных проблем общественного здравоохранения» (Эндемический зоб, 1965 : 423).

Так как главной, если не единственной причиной возникновения зоба и других родственных эндокринных заболеваний является недостаток иода в окружающей среде (воде, почве), главным методом борьбы с последствиями иодной недостаточности и предупреждения их является иодирование пищевых продуктов, в частности поваренной соли. В течение последнего полувека для этой цели неизменно рекомендуется иодистый калий, который и применяется в виде примеси к поваренной соли во многих странах, в том числе и в СССР.

Научная группа по изучению эндемического зоба, созданная ВОЗ ООН в 1952 г., рекомендовала, чтобы во всех странах или районах, где зоб эндемичен, пищевая соль йодировалась в обязательном порядке (Эндемический зоб, 1965). Примерно в 20 странах было принято даже соответствующее законодательство. Несмотря на то что йодирование пищевой соли иодистым калием дает некоторые положительные результаты, проблема борьбы с последствиями иодной недостаточности несколько не потеряла своей остроты. Дело не только в том, что эта борьба во многих странах ведется очень вяло, но и в том, что метод йодирования пищевой соли иодистым калием малоэффективен. Иодистый калий — сравнительно нестойкое соединение, при хранении разлагающееся вследствие окисления иодида в молекулярный иод, который легко улетучивается. Этот процесс идет особенно быстро в странах с жарким и влажным климатом. Лишь сравнительно недавно возник вопрос о возможности применения для этой цели иодатов, которые считались более токсичными, чем иодиды. Инструктивное бюро по применению иода в Чили по запросу ВОЗ подробно изучило вопрос о возможности применения иодата калия для добавления его к грубой влажной поваренной соли. Оказалось, что иодат калия гораздо стабильнее иодида. Работы Совета медицинских исследований Великобритании и Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами службы США показали, что при пероральном применении иодид и иодат одинаково малотоксичны (Эндемический зоб, 1965). Началось применение иодатов. Количества иодида или иодата калия, добавляемые в разных странах к пищевой соли, сильно варьируют, что не может не сказаться на результатах применения йодированных солей. Так, например, в Мексике, где эндемический зоб распространен на значительной части территории страны, в обязательном порядке добавляют 20 мг иодистого калия или натрия на 1 кг поваренной соли, а в Чили — 120—130, иодата натрия — 160, а иодата калия — 170 (Санитарное законодательство, 1964). Надо думать, что применение йодированной соли в Мексике дает не те результаты, что в Чили, где концентрация иода в пищевой соли в 6 раз выше.

Несмотря на то что иодат стабильнее иодида калия, их сравнительное применение не обнаруживает заметных различий в клиническом эффекте.

В связи с этим большой интерес представляет отчет о результатах сравнительного исследования эффективности иодата и иодида калия, проведенного в Индии в 1956—1962 гг. В соответствии с опытным проектом в одном районе применялась соль с иодидом, в другом — с иодатом, в третьем — обычная соль (контроль). В каждом районе было около 5000 чел. В обоих экспериментальных районах число лиц, страдавших зобом, снизилось приблизительно с 40 до 17%, в контрольном районе оно осталось прежним (Эндемический зоб, 1965).

Исследования, проведенные Закарпатским институтом эпидемиологии, микробиологии и гигиены, показали, что при хранении пищевой соли, йодированной иодистым калием, в течение 3 месяцев потери иода составили 65—100% (Гуревич и др., 1953). По данным других исследователей, в поваренной соли, йодированной иодистым калием, через 6 месяцев хранения обнаруживаются лишь следы иода (Зак и др., 1969). Иодистый калий придает соли неприятный горький привкус, которого не переносят дети и беременные женщины.

Относительно применения йодированной пищевой соли необходимо еще принять во внимание следующее. Все количественные определения содержания иода и его потерь при транспортировке и хранении соли относятся к «сырому» продукту, т. е. проводятся до того, как соль применяется в кулинарии по своему прямому назначению. Между тем в громадном большинстве случаев при варке или другой кулинарной обработке пищи иоди-

рованная соль подвергается резким термическим воздействиям, что, конечно, еще больше снижает содержание иода в готовых изделиях.

В последнее время пытаются йодировать кондитерские изделия с помощью морской капусты, однако практика показала, что даже незначительная добавка морской капусты резко ухудшает вкусовые качества изделий, что не позволяет увеличивать содержание ее в изделиях, а при малой дозировке для обеспечения лекарственного эффекта необходимо потреблять слишком большое количество изделий (Литвинов, 1961). Кроме того, содержание иода в морской капусте колеблется по сезонам года, видам водорослей, районам их сбора и т. п. (Кизеветтер, (1938). Как показали мои спектрофотометрические исследования водных экстрактов фармацевтического препарата морской капусты, спектр поглощения их в интервале 220—800 нм характеризуется единственной полосой поглощения с  $\lambda_{\text{м}}=226$  нм. Как известно, этот максимум соответствует иодиду  $\text{I}^{-}$ , т. е. форме неустойчивой (Мохнач, 1967б). При спектрофотометрическом исследовании водных экстрактов ряда образцов морской капусты, полученных из разных аптек Ленинграда, вообще не удалось обнаружить никаких следов иода.

В последние годы в разных странах испытывали метод иодной профилактики зоба с помощью йодированного масла. Кларк, Кулах и Винников в 1960 г. применили с этой целью йодированное масло из семян мака, которое медленно освобождает иодид. Как первый опыт, так и последующие наблюдения, проведенные в Новой Гвинее, свидетельствуют об эффективности йодированного масла как профилактического средства и как препарата, вызывающего обратное развитие уже имеющегося зоба (Clarke et al., 1960, цит. по: Stanbury, 1971). Батфилд и Гетцель в 1967 г. сообщили о результатах применения этого метода в Папуа. Йодированное масло вводили внутримышечно в дозе 4 мл с последующим клиническим наблюдением в течение 3—4,5 лет. Рентгенологические исследования показали, что йодированное масло быстро распределяется на всем протяжении покрывающих мышцы фасций и всасывается в течение нескольких недель. Авторы не наблюдали случаев тиреотоксикоза или местных абсцессов. Из 61 больного с крупным зобом у 60 через 3 месяца размеры его уменьшились. Деланж и др. провели на о. Иджви (Народная Республика Конго) успешную профилактику зоба в группе населения, состоящей из 911 чел. Введение йодированного масла за один год снизило распространенность зоба с 49 до 16,3% (Delange et al., 1969, цит. по: Stanbury, 1971). «Эта мера является безопасной, эффективной, экономичной и легко принимается населением... Имеется... все больше оснований считать, что среди населения, получающего с профилактической целью йодированное масло, встречается все меньшее число расстройств, связанных с тяжелым эндемическим зобом» (Stanbury, 1971). Однако введение препарата путем внутримышечных инъекций представляет крупнейший минус метода, особенно при массовой профилактике населения. Кроме того, по понятным причинам, нельзя считать индифферентным носителем иода масло из семян мака.

Принимая во внимание исключительную актуальность проблемы обогащения иодом пищевых продуктов и отсутствие удовлетворительного метода йодирования их, Е. Р. Попова (Донецкий институт советской торговли), основываясь на моих теоретических исследованиях иодополимеров (Мохнач, Русакова, 1960, 1962; Мохнач, 1962б), в 1965 г. предложила йодировать кондитерские изделия иодистым крахмалом. Как известно (Мохнач, 1962б, 1968), иод после включения в молекулу высокополимера, в данном случае крахмала, теряет токсические и раздражающие свойства, но полностью сохраняет свою активность как микроэлемент и антисептик.

В качестве продуктов для йодирования Е. Р. Попова предложила мармелад, пастилу, зефир и драже. Они длительно сохраняются в обычных условиях; в них можно обеспечить точную дозировку йода, так как они не подвергаются перед употреблением тепловой обработке; они компактные, транспортабельны, потребляются людьми разных возрастов и особенно детьми, что дает возможность широкой групповой и индивидуальной профилактики, и т. д.

Учитывая современные положения физиологии питания, можно сказать, что интересы потребителей требуют, чтобы кондитерские изделия были не столько калорийными и сладкими, сколько биологически ценными. Пастильно-мармеладные изделия в отличие от многих других содержат меньшее количество сахара за счет прибавления в них натурального яблочного пюре. Они выгодны для производства, несмотря на сравнительно низкие цены. Кроме того, их консистенция, среда, технология производства представляют благоприятные условия для создания устойчивого иодкрахмального комплекса.

В кондитерской промышленности применяется главным образом кукурузный и картофельный крахмал. Исследования в производственных условиях показали, что йодированные кондитерские изделия, изготовленные на картофельном крахмале, лучше сохраняли йод (потери йода 8%) и отличались более приятным вкусом и ароматом, чем изделия с кукурузным крахмалом (потери йода 14%).

При разработке технологии очень важно было найти оптимальное соотношение йода и крахмала. При этом надо учитывать суточную профилактическую дозу йода в заданном количестве кондитерских изделий, максимальную сохранность в них йода, необходимость сохранения высоких вкусовых качеств изделий и возможную замену сахара крахмалом. С этой целью было исследовано 15 различных пропорций йода и крахмала, начиная с 1 : 5 и кончая 1 : 250. Производственные испытания показали, что оптимальным соотношением йода и крахмала является 1 : 41. Именно такое соотношение обеспечивает наилучшую сохранность йода в изделиях и их высокие вкусовые качества.

Исследованиями Е. Р. Поповой установлен также еще один важный для успешного решения проблемы факт: крахмал в йодированных изделиях должен находиться в клейстеризованном состоянии. Изделия, изготовленные из неклеястеризованного крахмала, имели специфический привкус, на языке ощущались зерна крахмала. На четвертый день эти изделия теряли свои потребительские качества. Клейстеризация положительно влияла на качество изделий, придавая им однородную консистенцию. Дозы добавок иодкрахмала для отдельных видов кондитерских изделий неодинаковы. Так, добавки иодкрахмала в коллоидном состоянии на 1 т готовой продукции в драже составляют 12.8% к весу сахара, в мармеладе — 5.8, в пастиле — 11.8, в зефире — 1.7. Указанные добавки обеспечивают хорошее качество продукции и содержание суточной профилактической дозы йода в 10 драже, 2 шт. пастилы, 2 — мармелада, 3 — зефира.

Изучение влияния производственных условий (реакция среды, температура) на сохраняемость йода в комплексе показали, что кислая среда способствует стабилизации иодкрахмального комплекса, причем наибольшая сохранность наблюдается при  $pH=3-5$ . Оптимальная температура, при которой быстро и полно протекает процесс клейстеризации и обеспечивается хорошая сохраняемость йода,  $+85-90^{\circ}$ . Потери йода при этом 10—12%. Рецептурные компоненты — сахар, патока, яблочное пюре, яичный белок, ванильная эссенция, лимонная кислота — хорошо сочетаются с иодистым крахмалом и не оказывают заметного влияния на сохраняемость йода в изделиях.

Найдены оптимальные методы введения иодистого крахмала в кондитерские массы. Иодистый крахмал можно вводить либо непосредственно в коллоидном состоянии, либо в форме суспензии, которая затем под влиянием высокой температуры окружающей среды превращается в коллоидный раствор. Наилучшим способом при изготовлении зефира и мармелада является введение суспензии иодистого крахмала при 85—90°, при изготовлении пастилы — непосредственно в коллоидном состоянии при 45—50°. Разработанная Е. Р. Поповой методика обогащения кондитерских изделий иодистым крахмалом не нарушает существующего на предприятии технологического режима.

Пригодность всякого метода иодирования определяется тем, как долго удерживается иод в иодированных продуктах и как велики его потери в течение гарантийных сроков хранения. Для ответа на этот вопрос по отношению к иодированным иодистым крахмалом кондитерским изделиям последние были заложены на хранение в различных условиях, какие встречаются в торговой практике и в быту.

В условиях обычного склада в различных видах стандартной упаковки, применяемых в кондитерской промышленности, и без упаковки образцы закладывали на хранение сроком 1—10 мес. в разных условиях относительной влажности и температуры. В течение этого времени велись наблюдения за динамикой падения содержания иода (табл. 1). В драже, упаков-

Таблица 1

Сохраняемость иода в кондитерских изделиях с добавлением иодистого крахмала в зависимости от вида упаковки и сроков хранения при 19° и относительной влажности 70—75%  
(По: Попова, 1970)

Кондитерское изделие	Упаковка	Содержание иода в пересчете на абсолютно сухое вещество, мг%					
		первоначальное	через 10 дней	через 30 дней	через 60 дней	через 120 дней	через 300 дней
Драже	Без упаковки	2.218	2.147 96.8	2.145 96.7	2.125 95.8	2.109 95.1	2.102 94.8
	Картонная коробка		2.218 100.0	2.218 100.0	2.180 98.3	2.180 98.3	2.174 98.3
	Полиэтиленовый пакет		2.218 100.0	2.218 100.0	2.218 100.0	2.218 100.0	2.218 100.0
Мармелад	Без упаковки	0.834	769.7 92.3	767.2 92.0	767.2 92.0	763.9 91.6	757.3 90.8
	Картонная коробка		779.0 93.4	775.6 93.0	775.6 93.0	768.1 92.1	767.3 92.0
Пастила	Без упаковки	1.963	1.822 92.8	1.816 92.5	1.808 92.1	1.806 92.0	1.806 92.0
	Картонная коробка		1.845 94.0	1.849 94.2	1.837 93.6	1.825 93.0	1.825 93.0
Зефир	Без упаковки	0.244	0.224 92.0	0.224 92.0	0.224 92.0	0.223 91.4	0.223 91.4
	Картонная коробка		0.230 94.5	0.229 94.0	0.229 94.0	0.229 94.0	0.229 94.0

Примечание. В знаменателе дроби — сохраняемость в %, от первоначального содержания.

ванных в полиэтиленовые пакеты, в течение 300 дней хранения иод сохранялся полностью. В картонных коробках в течение гарантийных сроков хранения изделий потери иода не превышали 1.7% в драже, 7.0 — в мармеладе, 5.8 — в пастиле, 6.0 — в зефире. Наилучшие условия хранения обеспечиваются при температуре 19° и относительной влажности 70—75%. При хранении иодированных изделий в этих условиях (без упаковки!) в течение 300 дней потери иода не превышали 10%. Это, конечно, великолепный результат.

В моих исследованиях исключительно важное значение имеет точное количественное определение иода. Как известно, существующие методы, особенно микрометоды, дают такие ошибки, которые исключают возможность их применения при определении иода в иодированных кондитерских изделиях. Разработанный мной (Мохнач, Пропп, 1968) метод количественного определения иода в иодиоле путем прямого аргентометрического титрования оказался непригодным для определения микроколичеств иода в окрашенных и мутных средах, что имеет место при определении его в иодированных кондитерских изделиях. По предложению Е. Р. Поповой, количество нитрата серебра, пошедшего на титрование, определялось электрохимическим компенсационным методом с помощью высокоомного потенциометра Р=307. При аргентопотенциометрическом определении иода измеряют электродвижущую силу (э. д. с.) испытуемого раствора при титровании его в слабокислой среде 0.0001 н. раствором нитрата серебра. Измеряемая э. д. с. сравнивается с э. д. с. нормального элемента (Безверхова, Лукьянов, Сокольский, 1964). При нанесении полученных результатов зависимости э. д. с. элемента от количества прилитого к испытуемому раствору нитрата серебра на график (Мохнач, Попова, 1971) легко найти количество серебра, пошедшее на титрование.

Содержание иода (мкг абсолютно сухого вещества) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{n \cdot 12.69 \cdot V \cdot 100}{V_1 \cdot q (100 - w)},$$

где  $n$  — количество 0.0001 н. раствора нитрата серебра, пошедшее на титрование (мл); 12.69 — количество иода (мкг), эквивалентное 1 мл точно 0.0001 н. раствора нитрата серебра;  $V_1$  — объем исследуемого раствора, взятого непосредственно для титрования (мл);  $V$  — объем (мл), до которого доведена взятая навеска исследуемого вещества при получении

Т а б л и ц а 2  
Проверка точности метода аргентопотенциометрического титрования иода  
в углеводах (кондитерских изделиях)

(По: Попова, 1970)

Продукт	Первоначальное содержание иода в продукте, мкг	Добавление иода (мкг)			Найдено иода за вычетом первоначального содержания, мкг	Погрешность	
		$KI$	$I_2$	иодистый крахмал		мкг	%
Драже сахарное	0.12	253.8	—	—	256.3	+2.5	+1.0
		—	25.4	—	25.1	—0.3	—1.1
		—	—	241.0	241.0	0	0
Мармелад яблочный	0.38	253.8	—	—	251.3	—2.5	—1.0
		—	25.4	—	25.6	+0.2	+0.8
		—	—	241.0	239.8	—1.2	—0.5



вытяжки;  $q$  — навеска взятого для анализа вещества (г);  $100 : (100 - w)$  — пересчет на абсолютно сухое вещество, где  $w$  — влага продукта. Исследования производили при температуре  $20 \pm 2^\circ$ . Предложенная методика проверена на изделиях Донецкой пищевкусовой фабрики (табл. 2). Расчетные данные показали высокую чувствительность метода аргентопотенциометрического титрования. Ошибка определения незначительная и составляет  $\pm 1\%$ . Метод аргентопотенциометрического титрования позволяет определить малые дозы иода во всех его формах. Метод вполне пригоден в условиях, когда невозможно применение цветных индикаторов (окрашенные, мутные растворы), при этом мутность исследуемых растворов или их цветность не влияют на результаты определения. Метод прост, не требует дефицитных реактивов. Продолжительность измерения на приборе не превышает 3 мин., а весь процесс определения длится 12—15 мин. По точности, чувствительности, простоте и скорости анализа метод очень удобен в производственных условиях.

Качественная оценка кондитерских изделий с иодистым крахмалом производилась стандартными методами, принятыми в кондитерской промышленности. Органолептические и физико-химические показатели находятся в пределах требований стандарта. Добавление иодистого крахмала в кондитерские массы улучшает консистенцию готовых изделий и их вкус, повышает эффективность добавляемых ароматических веществ. Были изучены разнообразные реологические свойства иодированных по методу Е. Р. Поповой и В. О. Мохнача изделий: мармеладной, зефирной и пастильной масс — методом тангенциального смещения пластинки в плоскопараллельном зазоре на приборе, сконструированном по принципу прибора Д. М. Толстого в модификации А. В. Ивановой-Чумаковой и П. А. Ребиндера, а драже — с помощью универсального прибора немецкого производства типа ЦМГ-500. Мармеладная масса с добавлением иодистого крахмала через 12 часов получения по модулю упругости и модулю эластичности была почти вдвое слабее контрольного образца, относительная эластичность ее была несколько выше. Предельное напряжение разрушения в мармеладной массе с иодкрахмалом за 60 дней хранения увеличилось на 22.5%, без добавления иодкрахмала — на 54.3%, а предел упругости соответственно на 12.8 и 30.8%. Вязкость опытного образца через 60 дней хранения в 3.1 раза превышала вязкость контрольного образца. Эти объективные данные согласуются с органолептическими исследованиями, по которым иодированные изделия отличаются более нежной консистенцией. Наибольшие изменения в структурах зефирной массы происходили в первые 10 дней хранения изделий. При этом предельное напряжение разрушения и предел упругости в опытном образце возросли на 12.7 и 7.3%, а в контрольном образце — на 50.0 и 24.4%. Вязкость зефирной массы без добавления иодистого крахмала за 45 дней хранения уменьшилась в 10.3 раза, в то время как вязкость опытного образца уменьшилась только в 3.1 раза, что также согласуется с данными органолептического анализа. Аналогичные результаты получены при реологических исследованиях пастильной массы. Прочность драже при добавлении иодистого крахмала снижалась после изготовления в 1.9 раза. Со временем прочность драже как в контроле, так и в опыте увеличивается. Через 60 дней хранения прочность драже с добавлением иодистого крахмала увеличивалась только на 11%, а через 120 дней — на 13%, тогда как в контрольном образце прочность возросла за 60 дней в 1.6 раза, а за 120 — в 2 раза.

В кондитерском производстве до 95% всех затрат составляют затраты на сырье. Поэтому основным резервом снижения себестоимости продукции и повышения рентабельности производства является снижение стоимости используемого сырья. Стоимость иодистого крахмала, применяемого для иодирования кондитерских изделий, невысока и составляет 47 коп. за 1 кг.

Производство изделий с иодистым крахмалом прибыльно для предприятий в результате использования более дешевого иодсодержащего сырья и замены части сахара крахмалом. При производстве 1 т драже с иодистым крахмалом прибыль составляет 52 р. 71 к., зефира — 172 р. 69 к., пастилы — 242 р. 38 к. Прибыльность производства кондитерских изделий с иодистым крахмалом вызывает экономическую заинтересованность предприятий в их выпуске.

Кондитерские изделия с иодистым крахмалом — сравнительно недорогой продукт. Проведение профилактики с помощью иодированных иодистым крахмалом изделий не требует значительных денежных затрат от населения. Так, стоимость иодной профилактики с помощью иодированного драже составляет 1.1 коп. в сутки, пастилы — 2.5, мармелада — 4.2.

Насколько быстро усваивается организмом иод из иодированных по новому методу кондитерских изделий? Ответ на этот вопрос дан в интересной работе В. И. Зака с соавторами, которые исследовали сравнительное поглощение иода щитовидной железой при введении в организм иодистого калия и иодистого крахмала, меченых по иоду (Зак и др., 1969). Меченый иод, вводимый в виде иодистого калия и иодистого крахмала в организм через рот, одинаково быстро поглощается щитовидной железой:

Поглощение радиоиода (%) за время (часы)

	1/4	2	4	24	48	72	Число
Иодистый калий	$1.4 \pm 0.5$	$3.0 \pm 1.3$	$5.2 \pm 1.2$	$7.4 \pm 2.5$	$8.1 \pm 2.46$	$6.3 \pm 2.1$	20
Иодистый крахмал	$0.5 \pm 0.6$	$3.3 \pm 0.4$	$4.4 \pm 1.4$	$7.5 \pm 1.2$	$7.7 \pm 1.6$	$6.0 \pm 2.1$	8

При статистической обработке не отмечено разницы в величине и скорости накопления в щитовидной железе изотопа, введенного с иодистым калием и иодистым крахмалом. Иод, введенный с этими препаратами, быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, иод из иодистого крахмала поступает в щитовидную железу так же быстро, как и из иодистого калия. Большого ожидать было нельзя.

В той же статье приводятся данные о сохраняемости иода в поваренной соли, иодированной раствором иодистого крахмала, изготовленного по методу, который я предложил для иодиола (Мохнач, 1962б). Через 6 мес. хранения поваренной соли, иодированной иодистым калием, в максимально неблагоприятных условиях в ней обнаруживаются лишь следы иода, а в соли, иодированной иодкрахмалом, сохраняется 42.2% исходного количества иода. Авторы отмечают, что иодистый крахмал устойчив к воздействию химических окислителей и восстановителей.

Как видно из сказанного, история борьбы человека с иодной недостаточностью включает немало парадоксов. Тысячи лет назад люди успешно пользовались продуктами моря, содержащими неизвестное вещество, обладавшее профилактическим и лечебным действием против заболеваний неизвестного происхождения. В течение тысяч лет неизвестное лечили неизвестным. Несмотря на то что теперь известны и причина болезни, и лекарство, которым можно ее лечить, число больных иодной недостаточностью на Земле продолжает расти и превысило 200 миллионов, так как до последнего времени не было той лекарственной формы иода, которая могла бы обеспечить этим микробиоэлементом нуждающихся в нем людей. Наш метод иодирования пищевых продуктов иодистым крахмалом является высокоэффективным и общедоступным методом борьбы с иодной недостаточностью.

## ФОРМА ИОДА И ЕГО ПОЛОЖЕНИЕ В ГОРМОНАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Иод, который в таком ничтожном количестве содержится в организме человека и животных, выполняет свою великую биологическую миссию в виде йодированных аминокислот — тиреоидных гормонов. Их три: тироксин, трийодтиронин и диiodтиронин.

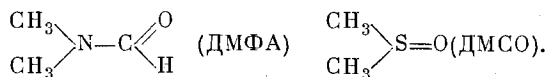
Физиологические функции, контролируемые тиреоидными гормонами, являются жизненно важными, чрезвычайно разнообразными, пожалуй, всеобъемлющими. Сюда относятся теплообразование, или скорость метаболизма; рост и развитие организма; метаболические процессы — общий белковый, углеводный и жировой обмен — отложение жира, обмен жирных кислот, холестерина и фосфолипидов; превращение каротина в витамин А; промежуточный белковый обмен — накопление белка в тканях, особенно в связи с гормонами роста, мобилизация тканевых белков при неадекватной по калорийности пище; обмен витаминов, кальция, креатина; водный и электролитный обмен; функционирование всех систем организма; реакция на лекарственные вещества, включая адреналин и питуитрин (Баркер, 1963; Краков, 1968; Хохлов, Овчинников, 1969). В основе всех этих функций лежит одна реакция. «Щитовидная железа... с помощью специальных ферментов... превращает йодиды в так называемый органический иод, что в моей интерпретации означает перемену знака заряда иода:  $I^- \rightarrow I^+$ . Это превращение иода, по моему мнению, лежит в основе гормонального действия железы» (Мохнач, 1967 : 159).

Первые исследования спектра поглощения тироксина были произведены Абдергальденом и Роснером в 1927—1928 гг. (Abderhalden, Rossner, 1927, 1928). В абсорбционном спектре раствора тироксина в 0.01 % н. NaOH в интервале 200—400 нм были получены две широкие полосы поглощения с  $\lambda_m$  232 и 333 нм.

Для выяснения характера связей атомов иода с атомами углерода бензольных колец и состояния окисления атомов иода в тироксине я произвел исследование его спектров поглощения в различных растворителях. Для получения растворов тироксина был взят препарат DL-Thyroxin G. R. «Reanal», Finomvergysszerguár, Budapest, Hungary, квалификации «х. ч.». Абсорбционный спектр тироксина в растворе 0.001 н. NaOH, полученный мною, совпадает с описанным Абдергальденом и Роснером, т. е. те же положения максимумов  $\lambda$  226 и 322—332 нм я получил, приближая реакцию раствора к той, в какой действует гормон в организме человека и животных (рис. 2, 1). Абсорбционный спектр тироксина в вазелиновом масле (рис. 2, 5) характеризуется в интервале 220—800 нм единственной полосой поглощения с  $\lambda_m$  264 нм. Как я уже говорил, поглощение с  $\lambda_m$  260 нм, судя по многочисленным литературным данным и моим исследованиям (Мохнач, 1962б), в соединениях, где имеет место связь C—I, указывает на ковалентный характер этой связи. Таким образом, нужно полагать, что в твердой фазе в молекуле тироксина все 4 атома иода связаны с атомами углерода тирониновой структуры одинаковыми ковалентными связями.

Принимая во внимание сказанное о связи в спектрах поглощения водных растворов  $\lambda_m \sim 226$  нм с анионом  $I^{1-}$ , можно и в спектре раствора тироксина приписать полосу поглощения при  $\lambda_m$  226 нм иоду в биологически неактивной форме. Вторая полоса поглощения спектра тироксина в растворах 0.001 н. NaOH с  $\lambda_m \sim 322$ —328 нм непосредственно примыкает к той области  $\lambda \sim 338$ —350 нм, где поглощение в спектре водных растворов иода связано с присутствием в растворе иода в положительно одновалентной форме, т. е. в состоянии окисления  $1+$  или  $\sim 1+$ .

Для проверки правильности моей интерпретации спектра поглощения тироксина я произвел спектрофотометрическое исследование растворов тироксина в сверхрастворителях диметилформамиде (ДМФА) и диметилсульфоксиде (ДМСО):



Как известно, сверхрастворители не только растворяют гораздо большее число веществ, чем вода, но обладают одним уникальным свойством.

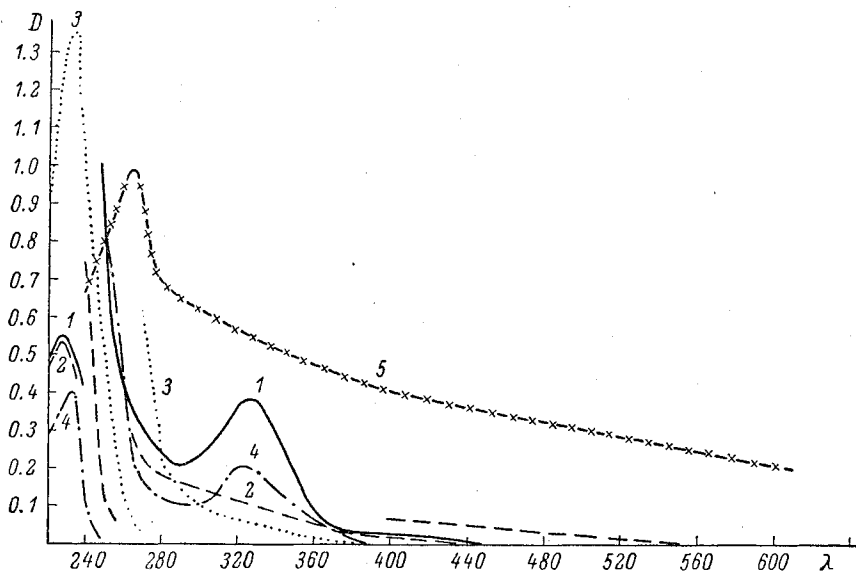


Рис. 2. Электронные спектры поглощения тироксина ( $T_4$ ).

1 — 0.003 г  $T_4$  в 30 мл 0.00133 н. NaOH (раствор А) ( $\lambda$  220—238 нм,  $d=1.110$  мм;  $\lambda$  240—800 нм,  $d=4.107$  мм); 2 — 5 мл раствора А в 5 мл ДМФА ( $\lambda$  220—252 нм,  $d$ —между стекол;  $\lambda$  254—800 нм,  $d=4.07$  мм); 3 — 5 мл раствора В (0.01 г  $T_4$  в 100 мл 0.0005 н. NaOH)+0.175 г  $\text{CS}(\text{NH}_2)_2$  в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\lambda$  220—270 нм,  $d$ —между стекол;  $\lambda$  270—800 нм,  $d=0.120$  мм); 4 — 45 мл раствора В+0.35 г  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$  в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\lambda$  220—248 нм,  $d$ —между стекол;  $\lambda$  250—800 нм,  $d=4.110$  мм); 5 — 0.0025 г  $T_4$  в 3 мл вазелинового масла ( $\lambda$  234—800 нм,  $d=0.120$  мм).

В то время как в воде оба иона растворенного вещества — анион и катион — сольватированы и отделены друг от друга, в ДМФА и в ДМСО изолирован только катион, а анион свободен (рис. 3).

При исследовании абсорбционных спектров растворов тироксина в ДМФА и ДМСО я предположил, что, если «атом» иода, соответствующий в спектре раствора полосе поглощения с  $\lambda_m$  226—228 нм, находится в виде  $I^{1-}$ , то этот максимум останется в спектре поглощения, так как анион не связывается сверхрастворителями, и наоборот, полоса с  $\lambda_m$  322—332 нм, отвечающая иоду в степени  $1+$  или  $\sim 1+$ , в спектре поглощения должна исчезнуть, так как  $I^{1+}$  в сверхрастворителе должен быть изолирован. Действительно, абсорбционные спектры растворов тироксина как в ДМФА, так и в ДМСО, снятые неоднократно, демонстрируют только одну полосу поглощения — с  $\lambda_m$  230—232 нм (в ДМФА, рис. 2, 2) и с  $\lambda_m$  226—230 нм (в ДМСО).

Другим методом определения знака заряда на атомах иода в тиреоидных гормонах является реакция последних с тиомочевинной, в результате которой, как и при взаимодействии со сверхрастворителями, из спектра исчезает полоса поглощения при  $\lambda_m$  322—332 нм (рис. 2, 3). Это исчезно-

вление объясняет антитиреодное действие тиомочевины и аналогичных сернистых соединений. Добавление мочевины к тиреодным гормонам спектра не меняет (рис. 2, 4).

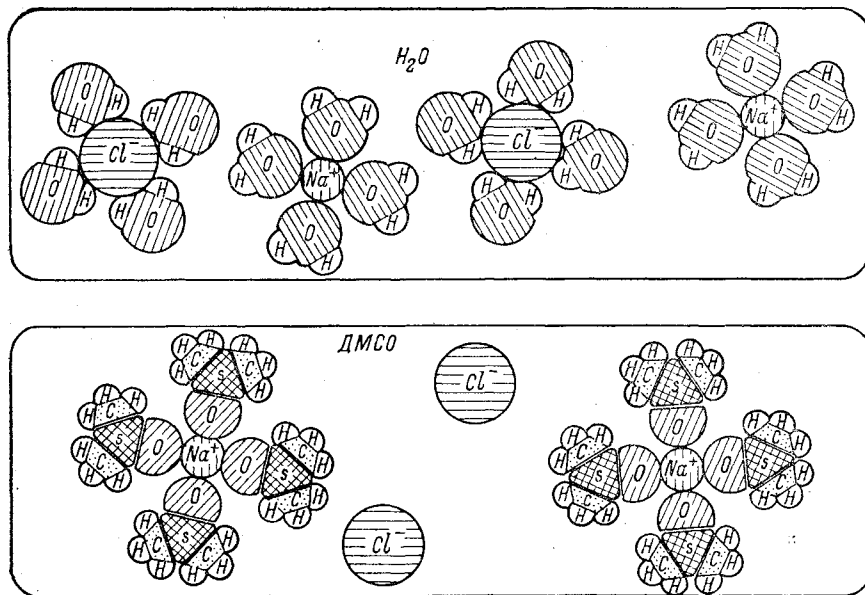


Рис. 3. Изменение природы раствора в зависимости от растворителя (Parker, 1965).

Исследование спектров электронного поглощения 3,3', 5-триод-DL-тироина и 3,5-диод-L-тироина в тех же условиях, что и для тироксина, дало аналогичные результаты (рис. 4 и 5).

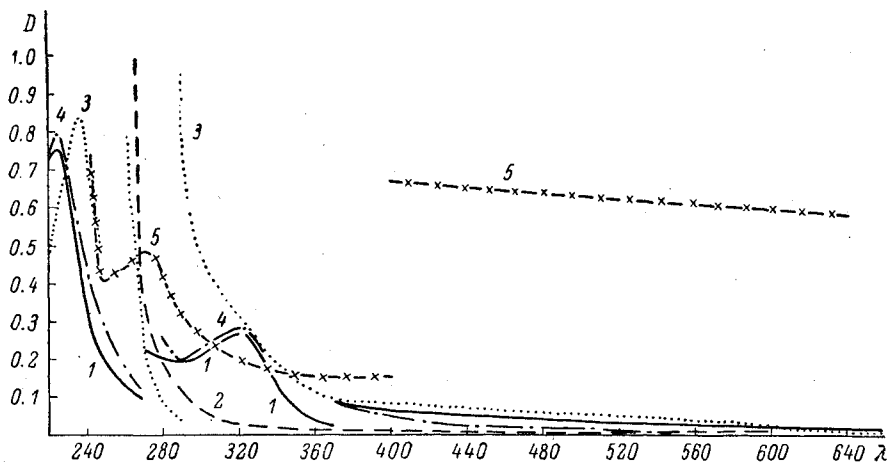


Рис. 4. Электронные спектры поглощения 3,3',5-триод-DL-тироина ( $T_3$ ).

1 — 0.0025 г  $T_3$  в 30 мл 0.0003 н. NaOH (раствор А) ( $\lambda$  220—270 нм,  $d=1.005$  мм;  $\lambda$  270—370 нм,  $d=4.110$  мм;  $\lambda$  370—800 нм,  $d=1$  см); 2 — 0.0025 г  $T_3$  в 10 мм ДМФА ( $\lambda$  220—258 нм,  $d=$  между стеклом;  $\lambda$  260—330 нм,  $d=4.110$  мм;  $\lambda$  330—800 нм,  $d=1$  см); 3 — 10 мл раствора А в 0.09 г  $CS(NH_2)_2$  ( $\lambda$  220—248 нм,  $d=$  между стеклом;  $\lambda$  250—288 нм,  $d=120$  мм;  $\lambda$  290—800 нм,  $d=4.110$  мм); 4 — 10 мл раствора А в 0.1555 г  $CO(NH_2)_2$  ( $\lambda$  220—268 нм,  $d=1.005$  мм;  $\lambda$  270—370 нм,  $d=4.110$  мм;  $\lambda$  370—800 нм,  $d=1$  см); 5 — 0.0315 г  $T_3$  в 3 мл вазелинового масла ( $\lambda$  220—240 нм,  $d=$  между стеклом;  $\lambda$  240—400 нм,  $d=0.120$  мм;  $\lambda$  400—800 нм,  $d=1.010$  мм).

Бесчисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что йод является совершенно незаменимым и специфическим компонентом тиреодных гормонов. Йод является также регулятором функции

и самой «щитовидной железы, по-видимому, более важным, чем передняя доля гипофиза» (Вернер, 1963 : 8). Как известно, иод может быть замещен в молекулах тиреоидных гормонов любым из элементов VII группы периодической системы. Однако ни один из этих элементов не может заменить иода без тяжелейших нарушений гормональной функции щитовидной железы. В связи с этой уникальной ролью иода как микробиоэлемента вопрос о положении и природе активного центра тиреоидных гормонов

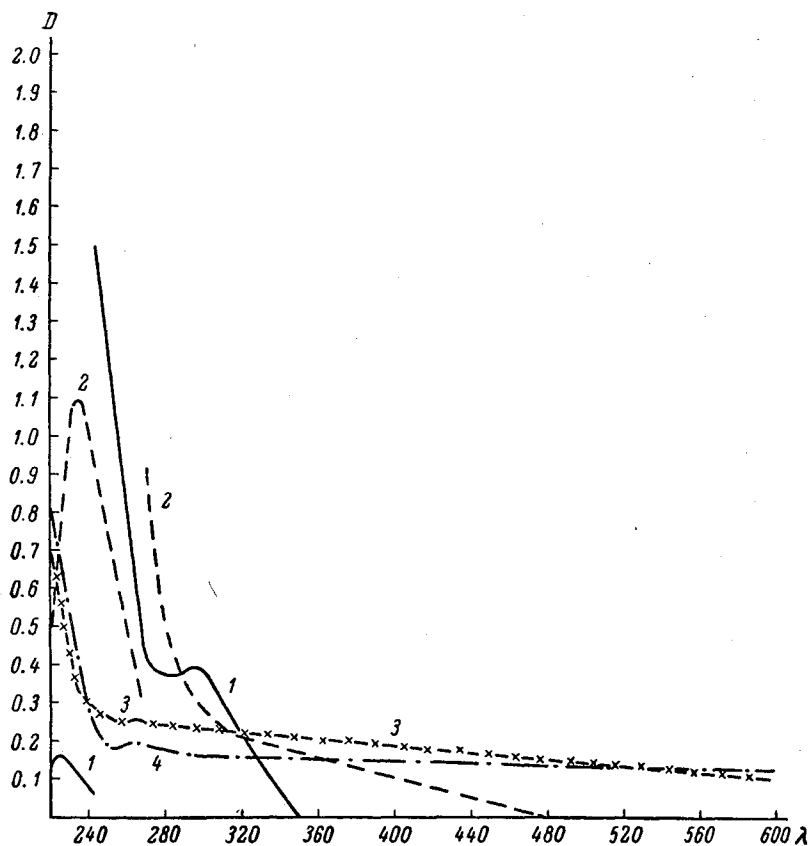


Рис. 5. Электронные спектры поглощения 3,5-диод-L-тироина ( $T_2$ ) и DL-тироина.

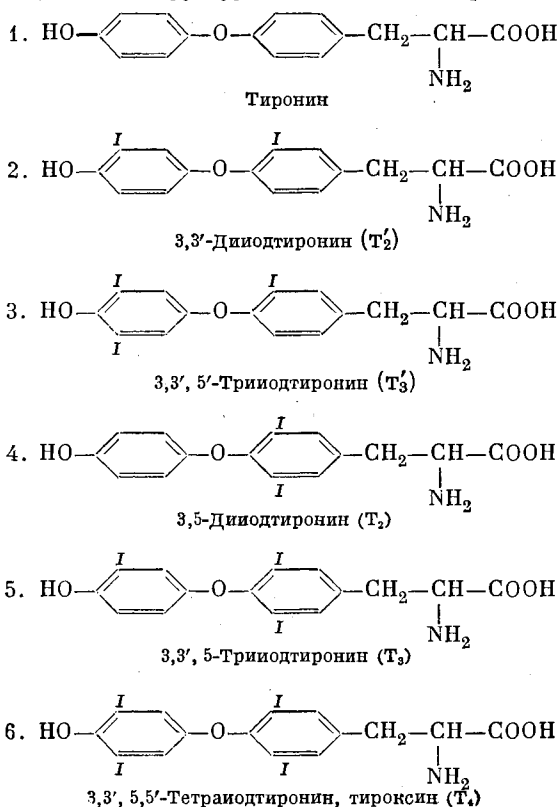
1 — 0.0027 г  $T_2$  в 1 мл 0.1 н. NaOH + 20 мл  $H_2O$  (раствор А) ( $\lambda$  220—240 нм,  $d=0.120$  мм;  $\lambda$  244—600,  $d=4.110$  мм); 2 — 10 мл раствора А + 0.05 Cs(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ( $\lambda$  220—268 нм,  $d$  = между стекол;  $\lambda$  270—600 нм,  $d=0.120$  мм); 3 — 0.0037 г DL-тироина в 20 каплях вазелинового масла ( $\lambda$  220—236 нм,  $d$  = между стекол;  $\lambda$  238—600 нм,  $d=0.120$  мм).

представляет исключительный интерес. Между тем в необозримой литературе, посвященной тиреоидным гормонам, вопрос о специфической роли формы иода в связи с механизмом действия гормонов совершенно не затрагивается. Одни авторы главное внимание уделяют вопросу о способе прикрепления гормона к субстрату (Bruce et al., 1952), другие игнорируют роль иода в процессе переноса тироксином электронов (Niemann, Mead, 1941).

Для решения вопроса о положении активного центра тиреоидных гормонов необходимо сравнить сходные структуры, как обладающие гормональным эффектом, так и лишенные его (табл. 3). Исключу из рассмотрения моно- и диодитрозины, 2- и 4-моноидогистидины и 2,4-диидогистидин, не обладающие гормональной активностью и резко отличающиеся от тирона своей структурой. Очевидно, что ни сам тиронин, ни детали его

Таблица 3

## Сравнение структур подзамещенных тиронинов



структуры (ОН, О, аланиновый остаток) сами по себе не имеют непосредственного отношения к специфическому действию тиреоидных гормонов. Последнее, по-видимому, связано каким-то образом с иодом. Однако в такой форме этот вывод является в сущности аксиоматическим, так как роль иода в гормональном эффекте щитовидной железы установлена неизмеримым количеством экспериментальных и клинических исследований. Но все эти исследования касаются иода, так сказать, в общем виде, т. е. иод рассматривается как химический элемент, как микробиоэлемент. Положение активного центра тиреоидных гормонов совершенно неясно, а значение этой или иной субатомной формы иода вообще, насколько мне известно, не обсуждалось теоретически и не исследовалось экспериментально.

Одно только присутствие иода в молекуле тиронина недостаточно для получения гормонального эффекта. При сравнении  $T_2'$  и  $T_2$ , несмотря на полное сходство в структуре скелета и одинаковое количество иода, между ними обнаруживается полнейшее функциональное различие:  $T_2$  — активный гормон (Мак-Джинти, 1963),  $T_2'$  совершенно лишен гормонального эффекта. Точно такое же различие демонстрируют и триидотиронины:  $T_3'$  и  $T_3$  при одинаковом содержании иода и одинаковых скелетных структурах находятся на противоположных полюсах гормональной активности —  $T_3$  является самым активным из всех известных тиреоидных гормонов, а  $T_3'$  совершенно лишен гормонального эффекта. Еще более удивителен результат сравнения клинической эффективности  $T_3$  и  $T_4$ . По данным Гросса и соавторов (Gross et al., 1952), при лечении больных

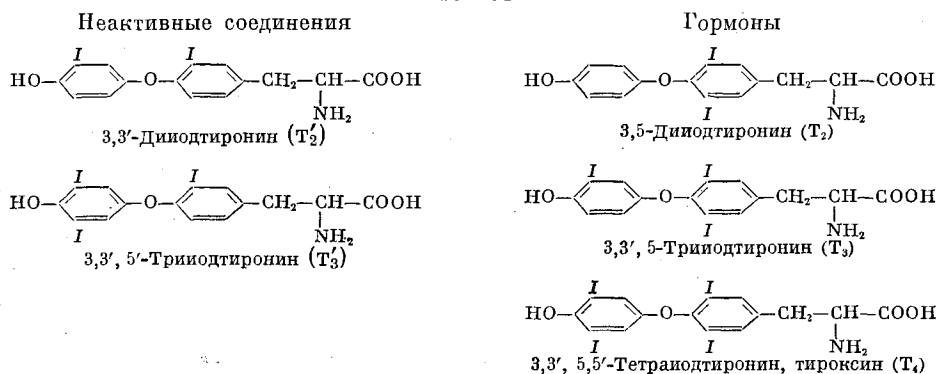
микседемой активность  $T_3$  по сравнению с активностью  $T_4$  примерно в 4—5 раз выше. При оральном введении 75 мкг  $T_3$  дают примерно тот же эффект, что и 300 мкг  $T_4$  и составляют среднюю поддерживающую дозу. В опытах на крысах было обнаружено, что  $T_3$  примерно в 3 раза активнее, чем  $T_4$ .

«Трийодтиронин вызывает исключительно сильный метаболический эффект, имеет значительно более короткий латентный период, чем тироксин, и обеспечивает полную заместительную терапию при гипотиреозидизме у человека. Трийодтиронин обнаружен в щитовидной железе, сыворотке крови и в тканях некоторых других органов, особенно печени и почек. Его роль в нормальной жизнедеятельности организма еще не выяснена» (Стенбари, 1963 : 15).

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования дали возможность установить парадоксальный факт:  $T_3$ , заключающий в своей молекуле на 25% иода меньше, чем тироксин, при совершенно тождественной структуре скелета обладает в 3—5 раз более сильным гормональным действием! Отсюда следует, что количество иода в тирониновой молекуле, как сказано было раньше, не определяет энергии действия гормона. Эти важнейшие различия в свойствах иодзамещенных тиронинов, очевидно, объясняются различным положением атомов иода в молекуле тиронина. Принимая во внимание сказанное, распределим иодтирониновые структуры для наглядности в таблице (табл. 4). Сопоставим структуры, находящиеся в левой и правой половинах таблицы.

Таблица 4

Зависимость гормональной активности от положения иода в тирониновой структуре



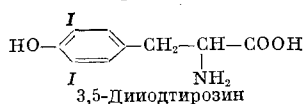
Все тирониновые структуры, обладающие гормональной активностью, заключают иод в положениях 3 и 5, и, наоборот, все иодтирониновые структуры, в которых присутствует только один атом иода во внутреннем бензольном кольце, лишены гормонального эффекта. Атомы иода в других положениях — 3', 5' — не связаны с гормональным эффектом. Важно подчеркнуть, как это показано в моих экспериментах, что в молекулах всех активных иодтиронинов иод содержится в двух степенях окисления и что биологическая активность гормонов связана с присутствием атомов иода в степени окисления 1+ во внутреннем бензольном кольце. Однако наличие таких атомов обуславливает гормональную активность только в тирониновых структурах. Дииодтирозин, несмотря на полное сходство структуры с внутренним кольцом гормонов, гормональным эффектом не обладает (табл. 5). Сказанное позволяет сделать следующий вывод. Для осуществления тиреоидной гормональной активности необходимо и достаточно, чтобы во внутреннем бензольном кольце тиронина атомы водорода



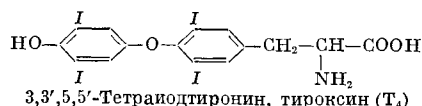
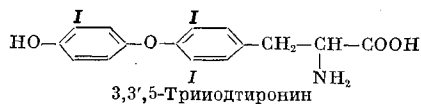
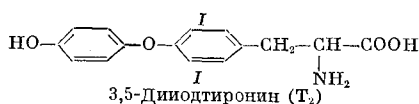
Таблица 5

## Структура скелета и гормональный эффект

Не обладают гормональным эффектом



Обладают гормональным эффектом



в положениях 3 и 5 были замещены атомами иода, один из которых (или оба) должен находиться в состоянии окисления  $\sim 1+$ .

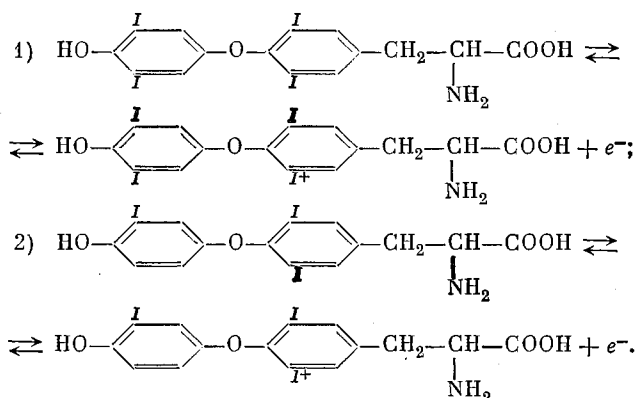
Значение тирониновой структуры, по-видимому, не сводится к роли носителя активного иодного центра. Многочисленные исследования каждого компонента молекулы тиронина позволяют считать, что некоторые из них играют очень важную роль, обеспечивая связь молекулы гормона с белком. Такая связь может иметь различный характер. Амино- и карбоксильная группы боковой цепи гормона связываются с противоположными по действию группами белковой молекулы ионной связью, а галогены гормона в состоянии окисления 1— могут присоединяться к белку посредством водородной связи (Баркер, 1963). Связывание тиреоидных гормонов с белком посредством амино- и карбоксильной групп хорошо объясняет механизм присоединения гормонов к белку как предварительную фазу, необходимую для дальнейшего действия гормона. Но если принять распространенную точку зрения, что галогены гормона, т. е. все атомы иода, присоединяются к белку посредством водородных связей, сразу возникают недоуменные вопросы. По этой концепции атомы иода играют второстепенную пассивную роль структурных элементов, связывающих молекулу гормона с белком подобно амино- или карбоксильной группе. Это трудно согласовать со специфической уникальной ролью иода в реализации тиреоидного гормонального эффекта. Если все четыре атома иода в тироксине или все три в триидтиронине тождественны по своей субатомной структуре, т. е. в одинаковой мере играют механическую роль соединительных звеньев, то трудно понять, в чем заключается их функция после того, как молекула гормона фиксируется на субстрате. А между тем именно тогда наступает деятельная фаза реализации специфического тиреоидного эффекта. «Понятие водородной связи — это по существу понятие квантовомеханическое. Водородная связь может существовать только в мире, управляемом законами квантовой физики, и закрывать на это глаза — значит закрыть себе путь к пониманию ряда важнейших биологических структур и функций» (Тумерман, 1964 : 101). Принимая эти водородные связи, мы переходим в тот субатомный мир, в котором можно найти разгадку таких тонких биологических явлений, как гормональная активность тиреоидных гормонов.

Казалось бы, трудно надеяться на то, что, пользуясь классическими атомно-молекулярными представлениями, мы продвинемся в понимании проблемы. И тем не менее положение центра активности тиреоидных гормонов было обнаружено именно на основе классических представлений.

Принимая предположение о наличии водородных связей, мы переходим в субатомное измерение с двумя (в 3,5-дииодтиронине), тремя (в 3,3',5-

трийодтиронине) или четырьмя (в тироксине) совершенно одинаковыми по структуре атомами йода. При этом и атом йода во внутреннем кольце, несомненно являющийся центром активности тиреоидных гормонов, не обнаруживает как будто никаких отличий от остальных, «неактивных» атомов йода. Итак, пока речь идет об определении положения центра гормонального действия, можно с успехом пользоваться классическими представлениями. Однако когда мы переходим к вопросу о функции этого центра активности (атомов йода в положении 5 и 3), мы, конечно, не можем оставаться на почве классических представлений, так как они ничего не могут дать для понимания высокой специфичности атома йода именно в этом положении и особенностей его субатомной структуры, определяющих его индивидуальную функцию. И когда даже мы, допуская водородную связь, делаем шаг в электронное измерение, то и этот первый шаг, сделанный, по-видимому, в правильном направлении, ничего еще не дает для понимания структурных и функциональных особенностей атомов йода в положении 5 и 3. Совершенно очевидно, что надо идти в этом направлении дальше.

Принимая во внимание предложенную мною интерпретацию формул тироксина и трийодтиронина, можно допустить делокализацию электрона из молекул тиреоидных гормонов по уравнениям:



Эти уравнения дают возможность легко представить себе в естественной и простой форме удаление из молекул тиреоидных гормонов именно одного электрона, а не двух, как в уравнении Нимана (Niemann, Mead, 1941), и имеют то преимущество, что объясняют специфическую роль йода в этом процессе. Согласно предлагаемому мною уравнению делокализации электрона, донором электрона в обоих тиреоидных гормонах является атом йода, находящийся во внутреннем бензольном кольце, которое непосредственно связано с аланиновой боковой цепью гормона. Атом йода после делокализации электрона приобретает положительный заряд, превращаясь в форму  $I^{1+}$  или близкую к ней  $I^{-1+}$ . Это обстоятельство заслуживает величайшего внимания, так как именно эта форма йода, как показывают мои исследования (Мохнач, 1962б, 1968), связана с его биологической активностью.

С этой точки зрения очень интересны экспериментальные исследования Двоскина (Dvoskin, 1947), который обнаружил тироксиноподобное действие молекулярного йода в отличие от йодидов, которые им не обладают. У тиреоидэктомированных молодых крыс-самок, у которых приостанавливался рост костей и всего тела, можно было возобновить нормальный рост путем подкожного введения растворов элементарного йода  $I_2$ . Введение йодида  $I^{1-}$  в эквивалентных дозах давало минимальный стимули-

рующий рост эффект. Такое же резкое различие между действием этих двух форм иода Двоскин наблюдал у нормальных молодых животных. Подкожное введение раствора элементарного иода вызывало падение веса щитовидной железы и снижение высоты железистого эпителия. Введение растворов иодида совершенно не отражалось на весе железы и лишь незначительно снижало высоту клеток эпителия. С моей точки зрения, эксперименты Двоскина доказывают, что иод в состоянии окисления  $1+$ , т. е.  $I_2$ , или  $n \cdot H_2O [I^{1+} \dots I^{1-}]$ , оказывает тиреоидный эффект, а иод в состоянии окисления  $1-$ , т. е. растворы иодида, таким действием не обладает. Эти работы представляют экспериментальное подтверждение высказанного мною положения, что специфический тиреоидный эффект обуславливается положительно одновалентным иодом.

Как изображено выше, атом иода во внутреннем кольце после делокализации электрона принимает положительно одновалентную форму и, приобретая окислительные свойства, становится акцептором электрона.

При этом нельзя себе представлять превращения, изображенные уравнениями  $1-2$ , как происходящие в некоторой замкнутой системе, как обычное состояние равновесия. Электрон правой части уравнений не возвращается на исходную орбиту иода, которую он покинул. Он уходит, по-видимому, в направлении, которое заканчивается в макроэргических связях аденозинтрифосфата. Это направление обозначено стрелкой, идущей слева направо. Стрелка, идущая в обратном направлении, указывает на движение другого электрона, находящегося в сфере окислительного воздействия иода во внутреннем кольце, восполняющего его орбиту и превращающего его снова в донор электрона. Описанный механизм одновалентного переноса электрона с помощью иода в состоянии окисления  $1+$  объясняет появление источника энергии в виде слабого электрического тока, при помощи которого можно создать макроэргические связи и который, по-видимому, лежит в основе таких важнейших функций, как теплообразование. Этот механизм не связан с перестройкой структуры тиреоидных гормонов и осуществляется на субмолекулярном (электронном) уровне.

## Глава V

### ИОД КАК ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО АНТИСЕПТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

История лекарственного применения иода уходит далеко в глубь веков — к истокам человеческой цивилизации. Целебные свойства природных веществ, содержащих иод, были известны за три с половиной тысячелетия до того, как был открыт этот химический элемент и когда был обнаружен его антисептический эффект. Это по свидетельству писемных памятников, а в действительности природными веществами, содержащими иод, люди лечились, конечно, гораздо раньше.

Почему, однако, свойства иода как антисептика оставались так долго неизвестными? Это, на мой взгляд, объясняется тем, что, несмотря на широчайшее распространение иода в природе (ведь он находится даже в метеоритах!) и почти повсеместное присутствие на Земле, иод встречается, во-первых, главным образом в виде иодидов и иодатов, т. е. формах биологически инактивных, а во-вторых, в состоянии крайнего рассеяния, т. е. в очень низких концентрациях. Целебные свойства иода как микробиоэлемента вполне эффективно проявляются в очень малых количествах и в его неактивной форме — в виде иодидов, которые ферментами организма окисляются в положительно одновалентную биологически активную форму. Но для проявления антисептического эффекта

иода необходимы, во-первых, сравнительно высокая концентрация элемента и, во-вторых, его активная форма, т. е. иод в степени окисления  $\sim 1+$ . Насколько известно, в знакомых человеку природных продуктах иод не встречается в таких концентрациях и в такой форме, которая может обеспечить его антисептический эффект. Поэтому открытие и использование антисептических свойств иода стало возможным только после открытия этого элемента и получения его в сравнительно чистом виде и в сравнительно больших количествах.

Краткая история открытия иода и введения его, а также некоторых иодистых препаратов в медицинскую практику изложена нами ранее (Мохнач, 1962).

Как ни странно, наиболее простые фармацевтические формы иода — водные и спиртовые растворы — очень долго не находили широкого применения в хирургии, несмотря на то что еще в 1855—1856 гг. сам Пирогов применял раствор иода при лечении ран. Приоритет подготовки операционного поля с помощью раствора иода ошибочно приписывается Гроссиху (Grossich, 1908), и самый метод получил даже название метода Гроссиха. Между тем в 1904 г., за четыре года до появления первого сообщения Гроссиха, русский военный врач Н. М. Филончиков в статье «Водные растворы иода как антисептическая жидкость в хирургии» (1904) обратил внимание хирургов на громадные достоинства водных и спиртовых растворов иода. Филончиков исследовал антисептическое действие этих растворов в эксперименте на плесневых грибах и широко пользовался растворами иода при разнообразных бактериальных и грибковых заболеваниях. До появления антидифтерийной сыворотки он с большим успехом применял при дифтерии смазывание зева раствором иода. С таким же успехом иод был применен при скарлатине. Замечательные результаты были получены при лечении им парши и рожи. Филончиков применял также 1%-й водный раствор иода для орошения глубоких ран. Спиртовую настойку иода он предложил для обработки операционного поля: «Для приведения в полное асептическое состояние операционного поля — достаточно окрасить кожу t-га jodі так же, как и концы пальцев и ногти оператора... иод в этом отношении не имеет соперников» (там же : 677).

Такой отзыв об исключительно мощном антисептическом действии водных и спиртовых растворов иода не включает в себе ни малейшего преувеличения, это строго объективная оценка. В течение первой половины XX в. антисептические препараты иода сохраняют все свое значение, несмотря на крайнюю узость сферы их применения и появление таких могучих антимикробных средств, как антибиотики и сульфаниламиды. Мы не можем представить себе ни одной серьезной хирургической операции без иода, ни один хирург не может без него обойтись, потому что иод незаменим (Senn, 1905; Gerschenfeld, Witlin, 1950; Chambers et al., 1952; Gerschenfeld, 1955; Goldenberg et al., 1962; Goldenberg, 1964).

Именно простейшие препараты иода, которые с таким искусством применял и так горячо рекомендовал военный врач Н. М. Филончиков — водные растворы иода для орошения свежих ран и 5—10%-е спиртовые «настойки» для смазывания краев раны и подготовки операционного поля — сыграли огромную роль в период Великой Отечественной войны. «Единственным антисептическим средством, применявшимся для профилактики инфицирования раны на протяжении всей войны, был иод, введенный в медицинскую практику около полутора века назад» (Либов, 1951 : 169). Это, конечно, самое широкое, строгое и трудное испытание лечебного и профилактического действия иода и самая высокая оценка его антисептических свойств.

«Многочисленные соединения иода, применяющиеся в медицинской практике, можно разделить на три группы: препараты, действующие

свободным (элементарным) иодом, вещества, диссоциирующие с образованием иод-ионов (иодида), и органические соединения иода, в которых он прочно связан в молекуле» (Меркулов, 1959 : 1072). Такая классификация иодистых препаратов является общепризнанной в медицинской литературе. В соответствии с этой классификацией препараты иода находят то или иное применение. Препараты иода первой группы обладают антисептическими свойствами. Сюда относятся соединения молекулярного иода — «настойка» иода в спирте или в смеси спирта с водой, которую сейчас стали правильно называть раствором иода, раствор Люголя, или раствор молекулярного иода в водном растворе иодистого калия, раствор Мандля — раствор иода в глицерине. Группа иодидов — это щелочные соли иодистоводородной кислоты, не обладающие антисептическим эффектом. Иодидаы назначаются с целью получения какого-то, точно никому неизвестного, общего положительного воздействия на организм. Разумно и понятно, если иод назначается как микробиоэлемент в случаях иодной недостаточности или если имеется в виду трансформация иодидов в организме под влиянием ферментов с превращением иодида в биологически активную форму. То, что иодидаы щелочных металлов, содержащие иод в степени окисления 1—, т. е. форме биологически неактивной, не обладают антимикробным эффектом, известно давным-давно, и тем не менее иодидаы упорно назначаются при ряде микробных заболеваний. При сифилисе, например, назначение иодидов считается обязательным, хотя твердо установлено, что иодидаы *in vitro* никакого действия на возбудителя болезни не оказывают, точно так же, как не влияют на реакцию Вассермана. Эта непоследовательность, конечно, давно замечена, но клинические рекомендации в этом отношении остаются без изменений, несмотря на появление сальварсанных препаратов. В настоящее время трудно сказать, имеет ли в данном вопросе значение многолетняя инерция клинического мышления или огромный накопленный врачами опыт действительно дает реальное основание видеть хотя бы небольшой положительный результат, который можно приписать действию иодидов.

Судьба иодидов в организме не изучена. Поскольку биологически активной формой иода является его положительно одновалентная форма, возможность превращения  $I^{1-} \rightarrow I^{1+}$  представляет огромный интерес. В пользу возможности такого превращения говорит существование в организме высших животных и человека иодид-оксидазы — ферментов, окисляющих иодидаы с превращением их, как принято думать, в молекулярный иод. Как нами показано (Мохнач, 1968), молекула  $I_2$  в реальном мире существует в виде  $n \cdot H_2O [I^{1+} \dots I^{1-}]$ , т. е. содержит  $I^{1+}$ . Таким образом, сущность ферментативного окисления иодидов, видимо, и состоит в превращении  $I^{1-} \rightarrow I^{1+}$ , так как ничто не говорит за возможность появления при этом иода в более высоких степенях окисления, к тому же физиологически инактивных и вряд ли нужных организму. Можно допустить, что иодидаы ( $I^{1-}$ ) представляют в организме форму латентную, запасную, которая, будучи нейтральной, инактивной, безопасной, может накапливаться в организме в значительных количествах и по мере надобности с помощью иодид-оксидазы превращается в физиологически активную положительно одновалентную форму. Принимая во внимание возможность подобных превращений иода в организме, можно допустить получение антисептического эффекта при введении в организм неактивных иодидов. Если иодид может превращаться в биологически активный  $I^{1+}$ , то нет ничего удивительного в том, что он дает положительный эффект при инфекциях, например при сифилисе.

При внимательном ознакомлении с обширной литературой, посвященной изучению лекарственных препаратов иода, обращает на себя внимание тот факт, что форма, в которой находится иод в этих препаратах,

никогда не подвергалась внимательному анализу, которого она, несомненно, заслуживает. Принято считать, что препараты, обладающие антисептическим действием, содержат так называемый свободный, или элементарный, иод. Эти соединения обычно противопоставляются веществам второй группы, диссоциирующим с образованием ионов иода, причем сюда относят, как правило, только электроотрицательные ионы в иодидах металлов. Однако если принять во внимание, что препараты первой группы представляют растворы элементарного, или молекулярного, иода в ионизирующих растворителях (вода, спирт, глицерин), нельзя не признать, что иод в этих растворах тоже должен находиться в виде ионов. И так это и оказалось в действительности. Как показали мои исследования спектров поглощения растворов молекулярного иода в разных растворителях, все растворы, обладающие антисептическим эффектом, содержат ионы, заключающие иод в степени окисления  $1+$ , т. е.  $I^{1+}$ . Эта же форма находится и в комплексах с высокополимерами, обуславливая их антисептическое действие.

Растворы элементарного иода, как показывают их спектры поглощения в разнообразных растворителях, как ионизирующих, так и апротонных, о чем подробнее сказано в первой главе, всегда диссоциированы. Свободного иода в виде симметричной молекулы  $I_2$  на свете не существует, это — миф, продукт непоследовательной мысли. Именно растворы молекулярного иода представляют сложные, иногда очень трудно поддающиеся интерпретации ионные системы, уж во всяком случае более сложные, чем растворы иодидов.

Препараты иода всех групп различаются не способностью к ионизации, а степенью окисления иода. Только характеристика ионов иода в его растворах по степени его окисления, т. е. на электронно-биологическом уровне, дает возможность точно и уверенно судить о свойствах этих ионов, а тем самым и о свойствах лекарственных препаратов иода. Зная степень окисления иода в том или ином его соединении, можно уверенно предсказать наличие или отсутствие его антисептических свойств. В ряде моих работ (Мохнач, 1962б, 1968) было показано, что биологически активные соединения иода и других галогенов обладают цветностью, а неактивные бесцветны. Поскольку я доказал, что биологическая активность иода и других галогенов определяется присутствием их в степени окисления  $1+$ , цветность соединений галогенов также должна определяться их положительно одновалентной формой. Мои спектрофотометрические исследования соединений галогенов, критическое рассмотрение фактического литературного материала и проведенные по моему предложению микробиологические исследования этих препаратов не оставили ни малейших сомнений в справедливости этого положения.

С теоретической точки зрения совершенно непонятно, почему галогены в степени окисления  $1+$  обладают не только антисептическим эффектом, но и цветностью, почему всегда связаны эти их свойства воедино, почему при обесцвечивании цветных соединений моментально исчезают их антисептические свойства, почему во всех остальных степенях окисления галогены ни цветностью, ни биологической активностью не обладают. На все эти вопросы пока нет ответа.

Большое практическое значение этой неразрывной связи биологической активности галоидных соединений с их цветностью совершенно очевидно. Каждая страница истории химиотерапии показывает, сколько мучительного труда, упорства, изобретательности и таланта требуют поиски новых химиотерапевтических препаратов. Чего стоит само название этих поисков — метод проб и ошибок! Это значит, что нужно сделать множество проб, совершить множество ошибок и в результате очень часто

ничего вообще не получить. Ведь история химиотерапии знает немного счастливых и немного удач.

Одним из великих научных подвигов является создание неосальварсана Эрлихом и его сотрудниками. Как известно, Эрлих нумеровал получаемые мышьяковистые соединения и тот препарат, который, наконец, соответствовал строгим требованиям своего создателя, имел порядковый номер 914. Это значит, что созданные Эрлихом и его сотрудниками 913 соединений пришлось забраковать. 913 неудач! Трудно представить себе, даже если быть хорошо знакомым с органическим синтезом, что такое эта гигантская серия сложных синтезов мышьяковистых соединений! Не один раз на этом крестном пути Эрлих встречал решительный отказ своих сотрудников следовать за ним дальше. Они изнемогали от постоянных неудач, они изверились в правильности избранного им пути. Какой гипнотической, магической силой убеждения должен был обладать Эрлих, чтобы заставлять их двигаться дальше! Как ни к кому другому к нему обращена строфа из пятого сонета Петрарки: «Он был заморожен неистой мечтой».

Метод проб и ошибок стал классическим методом при поисках новых антибиотиков и сульфаниламидов, но здесь положение еще хуже. Если при создании мышьяковистых соединений Эрлих руководствовался стратегической идеей, которая была гениальной, то при поисках новых антибиотиков или сульфаниламидов никаких направляющих идей вообще нет — здесь господствует случай. Это лучше всего доказывается тем, что пенициллин — хронологически первый антибиотик — и сейчас является лучшим по своим лечебным свойствам. А ведь после его появления было открыто свыше 1500 новых антибиотиков!

Иное дело — исследование и испытание новых галоидных соединений, в частности препаратов иода. Не прибегая даже к спектральным исследованиям, а просто визуально в огромном большинстве случаев можно безошибочно определить, обладает ли данное соединение иода антисептическими свойствами или им не стоит заниматься. Соединение иода в степени окисления  $1+$ , обладающее цветностью, всегда обладает и антисептическими свойствами, речь может идти только о том, насколько сильно они выражены. Особенно ценными антисептическими препаратами иода являются его комплексные соединения с высокополимерами поливинилового спиртом (иодиол) и крахмалом (амилоидин). Иодвысокополимеры, конечно, тоже подчиняются общему закону: это высокоактивные антисептики, обладающие цветностью. Я не знаю исключений из этого правила.

Обращают на себя внимание как очевидное противоречие нашей теории цветные иодиды некоторых металлов. Так, например, иодистый кадмий  $CdI_2$  представляет кристаллы фиолетового цвета, а между тем он является на первый взгляд типичным иодидом, а значит, должен быть бесцветным. При спектрофотометрическом исследовании, однако, было обнаружено, что в вазелиновом масле  $CdI_2$  поглощает при  $\lambda_{\text{м}}$  250—252 нм, что характерно для ковалентной связи. Никаких других максимумов поглощения в интервале 220—800 нм в спектре его раствора в вазелиновом масле не обнаружено. Так как спектры поглощения иодидов в этом интервале характеризуются максимумом поглощения при  $\lambda_{\text{м}}$  226 нм,  $CdI_2$  в вазелиновом масле, т. е. в кристаллическом состоянии, иодидом не является. Иодид кадмия в водных растворах дает в спектре типичное для иодидов поглощение, он бесцветен. Точно такие же результаты были получены мною при спектрофотометрических исследованиях иодидов таллия  $TlI$ , свинца  $PbI_2$ , олова  $SnI_4$  и других. Все они в твердой фазе в виде кристаллов, обладающих цветностью, дают поглощение, характерное для ковалентной связи, а в бесцветных водных растворах являются настоя-

щими иодидами. Таким образом, кристаллические иодиды этих металлов не только не опровергают мою теорию, но подтверждают ее (Мохнач, 1968).

С точки зрения развиваемых мною представлений большой теоретический интерес и очень важное практическое значение для получения новых антисептических соединений иода и других галогенов имеет исследование межгалогидных соединений — дигалогенов. На них обратил внимание еще Д. И. Менделеев, который сказал: «Весьма замечателен ряд соединений, образуемых бромом, иодом и хлором между собою» (1949 : 771). Он считал, что соединения иода с хлором нужно отнести «к числу поучительнейших сложных тел». Как увидим дальше, хлористый иод представляет великолепный антисептический препарат, получивший блестящее применение в клинике.

Соединения галогенов между собою представляют особый интерес потому, что связь положительно одновалентного состояния с цветностью и биологическим эффектом выражена у них очень отчетливо (Мохнач, 1968).

Обычные таблицы свойств межгалогидных соединений приводят состав, агрегатное состояние и цветность и представляют простое формальное описание этих соединений. Для объяснения их цветности, уже не говоря об их биологических свойствах, необходимо ввести в такую таблицу графу, в которой показана валентность катионов дигалогенов (табл. 6).

Таблица 6  
Валентность катионов и цветность межгалогидных соединений

Валентность катионов	Состав (Формула)	Агрегатное состояние	Цвет
I	ClF	Газ.	Почти бесцветный.
III	ClF <sub>3</sub>	»	Бесцветный.
V	ClF <sub>5</sub>	Кристаллы.	Бесцветные.
I	BrF	Жидкость.	Красная.
III	BrF <sub>3</sub>	»	Бесцветная.
V	BrF <sub>5</sub>	»	»
I	IF	Не определено.	Голубой.
V	IF <sub>5</sub>	Жидкость.	Бесцветная.
VII	IF <sub>7</sub>	Газ.	Бесцветный.
I	BrCl	»	Желтый.
I	ICl	Кристаллы.	Красные.
III (I)	ICl <sub>3</sub> (ICl—Cl <sub>2</sub> )	»	»
I	IBr	»	Фиолетовые.
III	KF, IF <sub>2</sub>	»	Бесцветные.
III	RbF, IF <sub>3</sub>	»	»
III	CsF, IF <sub>3</sub>	»	»
V	KF, IF <sub>5</sub>	»	»
III	KF, BrF <sub>3</sub>	»	»

Все соединения, которые по своему химическому строению представляют соли соответствующих галогеноводородных кислот и в которых водород замещен галогеном с положительным зарядом, можно разделить на две группы. К первой группе (бесцветные соединения) относятся ClF<sub>3</sub>, ClF<sub>5</sub>, BrF<sub>3</sub>, BrF<sub>5</sub>, IF<sub>5</sub>, IF<sub>7</sub>, а также соединения трехфтористого иода IF<sub>3</sub> с фторидами металлов, т. е. те, в которых катионы имеют валентность III, V, VII. Ко второй группе (цветные дигалогены) принадлежат ClF, BrF, IF, BrCl, ICl, т. е. те, в которых катион положительно одновалентен. Как известно, принято считать, что в двухатомных дигалогенах катионом является более тяжелый атом. Из сказанного следует, что, зная валентность катиона дигалогена, можно предсказать, обладает ли он цветностью.



Читая валентность катионов соединений в первом столбце таблицы и не заглядывая в остальные, можно безошибочно ответить на этот вопрос.

А как обстоит дело с биологическими свойствами дигалогенов? Можно ли допустить, что такие соединения трехвалентного галогена, например, как  $\text{BrF}_3$  или  $\text{ICl}_3$ , биологически неактивны, что они, скажем, не обладают антисептическими свойствами, потому что не заключают в молекуле галогена в степени окисления  $1+$ ? При обсуждении вопроса о биологической активности химических соединений, в частности соединений иода, всегда нужно принимать во внимание химические и физические свойства среды, в которой реализуется действие препарата. Только в связи со средой могут обнаруживаться те или иные интересующие нас свойства препарата, например его антисептический эффект. Формально  $\text{ICl}_3$ ,  $\text{BrF}_3$  представляют соединения трехвалентного иода и брома и должны быть биологически неактивными. В действительности они представляют очень неустойчивые соединения и распадаются по уравнению  $\text{ICl}_3 \rightarrow \text{ICl} + \text{Cl}_2$  и  $\text{BrF}_3 \rightarrow \text{BrF} + \text{F}_2$ , где все галогены находятся в состоянии окисления  $1+$ . Благодаря такому распаду и превращению они приобретают огромную биологическую активность. Поскольку все живые организмы, начиная с одноклеточных микробов и кончая человеком, представляют водные системы, так как на 65—95% и даже больше состоят из воды, то уже по одному этому совершенно ясно, что антисептическое действие соединений иода нужно изучать и характеризовать прежде всего по их поведению в водных растворах. Ведь даже если мы будем действовать не раствором, а сухим кристаллическим препаратом, то и в этом случае при его соприкосновении с микробом, протоплазма клетки которого представляет водный раствор всевозможных веществ, действие препарата будет определяться его свойствами в водном растворе.

Нельзя не признать очень счастливым то обстоятельство, что соединения иода и других галогенов, содержащие положительно одновалентный галоген в разных фазах — твердой, жидкой или газообразной, при переходе в водный раствор, хотя и образуют при этом сложную систему, превращаясь в различные анионы, так или иначе сохраняют наряду с другими степень окисления  $1+$ . Именно это обстоятельство и позволяет по цветности соединений судить об их химиотерапевтической пригодности в водных растворах и в огромной степени облегчает поиски новых биологически активных галоидных соединений. Здесь уже не приходится следовать мучительным путем проб и ошибок!

Какие препараты иода используются сегодня? Обратимся к самому авторитетному официальному источнику — Государственной фармакопее X, издания 1968 г. В этой книге препаратам иода посвящено 8 статей.

Ст. 354. Иод кристаллический.

Ст. 351. Иодоформ — антисептическое средство.

Ст. 352. Иодногност — тетраиодфенолфталеин-натрий. Рентгеноконтрастное средство для внутривенного применения.

Ст. 353. Иодолипол — рентгеноконтрастное вещество.

Ст. 355. Раствор иода спиртовый 5%-й (настойка иодная 5%-я): иода 50 г, калия иодида 20 г, воды и спирта 95%-го поровну до 1 л. Высшая разовая доза внутрь 20 кап., суточная — 60 кап.

Ст. 356. Раствор иода спиртовый 10%-й: иода 100 г, спирта 95%-го до 1 л. Высшая разовая доза внутрь 10 кап., суточная — 30 кап.

Ст. 364. Калия иодид.

Ст. 365. Таблетки калия иодида 0.5 г.

Ст. 433. Натрия иодид.

Только формы иода, предусмотренные статьями 351, 354—356, представляют антисептические препараты. Из них иод кристаллический как таковой не применяется, а только входит в состав растворов. Иодоформ

практически почти не применяется. Широкое применение как антисептик и лекарственное вещество имеет только 5%-й спиртовой раствор и реже — раствор иода в растворе иодистого калия. Гораздо реже применяется 10%-й спиртовой раствор иода. Антисептические растворы молекулярного иода в водном растворе иодистого калия (раствор Люголя) и в глицерине (раствор Мандля) в X издании Фармакопеи не значатся. Таким образом, единственной формой иода, которая широко применяется в качестве антисептика, является 5%-й водно-спиртовой раствор кристаллического иода. Как не раз уже упоминалось, ввиду резкой токсичности этого раствора сфера лекарственного применения его очень ограничена.

Включение иода-иодида в состав высокополимеров вызывает поразительное изменение его свойств: иод утрачивает полностью раздражающие живые ткани токсические свойства, а его антимикробное действие усиливается. В этой форме он может быть введен в организм животного и человека наружно, подкожно, внутримышечно, перорально, внутривенно и внутриартериально. Благодаря этому высокополимерные препараты иода — иодиол и амилоиодин — колоссально расширили сферу применения иода в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности.

## Глава VI

### О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИОДА НА КЛЕТКУ

Мы понимаем под биологической активностью не только антибактериальную, антивирусную, антифунгальную и тому подобную активность, которая представляет, конечно, важнейшую характеристику лекарственного антисептического препарата. Понятие биологической активности имеет гораздо более широкое значение. В разных главах этой книги и в других работах (Мохнач, 1968 и др.) я привожу примеры проявления биологической активности иода, как и других галогенов, которые не имеют никакого отношения к их антисептическим свойствам, но тем не менее играют огромную роль в биосфере. Одним из самых важных проявлений биологической активности иода является функция его как микро-биоэлемента, без которого невозможна самая жизнь, по крайней мере в тех формах, в каких она существует сейчас на Земле (Перлмен, Сиборг, 1959).

Несмотря на то что медикам, конечно, было известно, что растворы молекулярного иода обладают антимикробными свойствами, а растворы иодидов их лишены, не только не было попыток объяснить эту очень важную с точки зрения медицины разницу, но даже, насколько мне известно, никогда даже не ставили такого вопроса. Причина, видимо, заключалась в том, что антисептические свойства приписывали отдельным молекулам соединений иода ( $I_2$ ,  $СНI_3$  и т. п.), но не отдельным формам этого элемента.

Как мною показано, в водных растворах иодвысокополимеров наряду с иодполимерными комплексами всегда содержатся ионные компоненты раствора в виде  $I^{1-}$ ,  $I_3^-$  и  $IO^-(I^{1+}O^{2-})$ . Наиболее постоянным является оксианион  $IO^-$  — весьма сильный окислитель, которому и принадлежит, очевидно, главная роль в биологической активности, в том числе и в антимикробном действии этих растворов.

Исследования электронных спектров поглощения растворов иода в разных растворителях, а также в присутствии высокополимеров позволили установить, что общая биологическая активность иода, а также цветность его соединений обусловлена положительно одновалентной

формой иода (Мохнач, 1968). Вопрос о возможных механизмах анти-микробного действия растворов различных соединений иода, как обладающих биологической активностью, так и лишенных ее, остается все еще неясным. Ценные сведения по этому вопросу дают детальные цитологические и цитофизиологические исследования действия соединений иода различных степеней окисления, в том числе иодвысокополимеров, выполненные коллективом авторов под руководством М. Н. Мейселя (Мейсель и др., 1971). Исследования проведены на чистых культурах дрожжевых организмов *Saccharomyces vini* (штамм Мерпи), *Endomyces magnusii*, *Candida tropicalis* (штаммы 963 и 978), *C. utilis*, *C. lipolytica*. В некоторых цитологических исследованиях были использованы клетки культуры ткани амниотического эпителия. Водные суспензии дрожжевых клеток из двухсуточных культур на сусло-агаре, содержащие от 350 тыс. до 1 млн клеток в 1 мл, соединялись с различными препаратами иода: 1)  $KIO_3-H_2O$ ; 2)  $KI-H_2O$ ; 3)  $I_2-KI-H_2O$ ; 4)  $I_2-KI-H_2O$ -крахмал; 5)  $I_2-KI-H_2O$ -поливиниловый спирт; 6) окисленный раствор  $HI-H_2O$ ; 7)  $HI-H_2O$ -поливиниловый спирт. В исходных растворах концентрация кристаллического иода составляла 0.1%, иодистого калия — 0.3, калия иодноватокислого среднего — 0.17, иодистоводородной кислоты — 0.4, крахмала — 0.9, поливинилового спирта — 0.9%. Эти растворы непосредственно перед опытами разводились или применялись без разведения. Дрожжи выдерживали в них в течение определенного срока при 28°, после чего производили высев дрожжевых суспензий на сусло-агаровую среду для учета вырастающих колоний.

Для цитологических исследований соединяли 1–2%-ю суспензию дрожжевых клеток с соответствующим препаратом иода, после чего производили фиксацию и микроскопирование. Были использованы следующие методы: электронная микроскопия, фазово-контрастная, флуоресцентная после флуорохромирования растворами акридинового оранжевого, ауорофосфина (10–20 мкг/мл), примулина (100 мкг/мл), нильского голубого (25 мкг/мл), фиксации парами формалина с последующей до-фиксацией хромовоуксусной смесью и окраской железным гематоксилином по Гейденгайну (Мейсель, 1950). Флуоресцентно-цитохимическое выявление локализации и распространения ДНК и РНК в клетках дрожжей проводили по методам, описанным Хачатуровым и Смирновой (1966) и Хачатуровым (1968). Для электронной микроскопии дрожжи фиксировали по Мюллеру, обезживали в этиловом спирте возрастающей крепости, заливали в смесь метакрилатов; ультратонкие срезы исследовали в микроскопе JEM-7.

Исследование влияния некоторых препаратов иода на дыхание дрожжевых суспензий производили в аппарате Варбурга. Количество кислорода, поглощенного дрожжевыми клетками, суспендированными в 1%-м растворе глюкозы, выражено в  $Q_{O_2}$  (мкл/мг·час) (Мейсель и др., 1971).

Экспериментальные данные авторов о выживаемости дрожжевых клеток, обработанных соединениями иода в различных степенях окисления, показали, что такие соединения, в которых иод находится в неактивной форме, например,  $KIO_3$  и  $KI$ , не только не оказывают какого-либо угнетающего действия на дрожжевые клетки, но, наоборот, даже стимулируют их размножение при выдерживании их в течение 24 часов в растворах этих соединений.

Иод-иодид калия ( $I_2-KI-H_2O$ ) оказывает на дрожжи *Saccharomyces vini* полное стерилизующее действие при разбавлении исходного раствора 1 : 20 при 24-часовой экспозиции (табл. 7). Значительно более сильное антимикробное действие при той же экспозиции проявляют соединения иода-иодида калия с такими полимерами, как крахмал или поливиниловый спирт. Первое из них вплоть до разведения 1 : 100 дает

Таблица 7

Влияние различных соединений иода на выживаемость *Saccharomyces vini* в зависимости от времени их воздействия и концентрации (в % от контроля)<sup>1</sup>

(По: Мейсель и др., 1971)

Время действия, час.	$I_2-KI-H_2O$				$I_2-KI-H_2O$ -крахмал		$I_2-KI-H_2O$ -ПВС
	1 : 100	1 : 33	1 : 20	1 : 10	1 : 100	1 : 33	1 : 200
0.5	13	67	0.1	0.1	0.5	0	0
1	—	—	—	—	1.1	0	0
2	107	89	0.001	0	—	0	0
4	90	0.17	0	0	1.7	0	0
24	65	0.001	0	0	0	0	0

<sup>1</sup> За контроль принято количество колоний, выросшее из 1 мл водной суспензии.

полную стерильность, второе оказалось еще активнее. Уже получасового соприкосновения иодиола в разведении 1 : 200 с дрожжами *Saccharomyces vini* достаточно для полной инактивации этих организмов; для получения такого же эффекта иод-иодид-крахмал должен быть в разведении не менее чем 1 : 33. Иод-иодид- $H_2O$  менее эффективен: для получения аналогичных результатов требуется 2-часовая экспозиция при разведении препарата не выше чем 1 : 10.

Следующая серия опытов была поставлена для выяснения устойчивости к разным препаратам иода различных дрожжевых культур. Были исследованы *Endomycetes magnusii* и четыре вида дрожжей, принадлежащих к роду *Candida*. Все эти организмы, так же как и *Saccharomyces vini*, оказались нечувствительными к растворам  $KI$  и  $KIO_3$ . Водный раствор иода-иодида калия обнаружил значительную активность: в разведении 1 : 33 он вызвал гибель почти всех дрожжевых клеток; несколько устойчивее оказались *E. magnusii* и *Candida tropicalis* 978. Еще более активными по отношению к этим дрожжевым культурам проявили себя иод-иодид-высокополимеры, особенно иодиол. Обращает на себя внимание крайне небольшой интервал между дозами активных препаратов иода, дающих относительно небольшой эффект, и дозами, вызывающими гибель всех дрожжевых клеток.

Особый интерес представляло исследование действия на дрожжевые организмы окисленного раствора иодистоводородной кислоты, так как в водном ее растворе отсутствует молекулярный иод, действию которого большинство авторов придает решающее значение в антимикробном эффекте. Действие водного раствора иодистоводородной кислоты, содержащего ионы  $I^{1-}$ ,  $I_3^-$  и  $IO^-$ , мы изучали на примере дрожжевой культуры *Saccharomyces vini* (табл. 8). Это соединение оказалось активным: при разведении исходного раствора (1 г  $HI$  в 1 л воды) 1 : 10 выживало только около 5% клеток, а при разведении 1 : 2 происходила гибель всех дрожжевых организмов. Таким образом, антимикробная активность растворов иода обуславливается в этом случае действием  $IO^-$ , а не  $I_2$ .

Как уже упоминалось, цитологические исследования были проведены авторами (Мейсель и др., 1971) с помощью флуоресцентной, фазово-контрастной и электронной микроскопии. Дрожжевые клетки, витально и суправитально флуорохромированные и отмытые от не связавшихся с ними красителей, помещали на предметное стекло в каплю раствора различных препаратов иода и исследовали в флуоресцентном микроскопе.

Таблица 8

Действие окисленной подистоводородной кислоты ( $\text{HI}-\text{H}_2\text{O}$ ) на дрожжевые клетки *Saccharomyces vini* (4 часа)

(По: Мейсель и др., 1971)

Разбавление исходного раствора	$\text{HI}-\text{H}_2\text{O}$		$\text{HIO}-\text{ПВС}-\text{H}_2\text{O}$	
	число клеток, образующих колонии (1 мл)	выживаемость, % от контроля	число клеток, образующих колонии (1 мл)	выживаемость, % от контроля
Контроль: $\text{H}_2\text{O}$	$589 \times 10^4$	100	$787 \times 10^4$	100
1:100	$562 \times 10^4$	95	$725 \times 10^4$	92
1:33	$111.5 \times 10^4$	18	$457 \times 10^4$	58
1:20	$87 \times 10^4$	15	0	0
1:10	$32.5 \times 10^4$	5.5	0	0
1:2	0	0	0	0

Как известно, флуорохром акридиновый оранжевый придает цитоплазме дрожжевых клеток темно-зеленую, а ядрам — светло-зеленую флуоресценцию. В вакуолях этот флуорохром образует комплексы, светящиеся ярко-красным. Ауорофосфин, связываясь с митохондриями, позволяет их выявить благодаря возникновению оранжевой флуоресценции. Нильский голубой флуорохромрует свободные внутриклеточные липиды, придавая им желтое свечение. Примулин энергично связывается со стенками дрожжевых клеток, вследствие чего они флуоресцируют желтым. В цитоплазму живых, неповрежденных клеток фракция этого красителя, придающая субстрату желтую флуоресценцию, не проникает. Только у поврежденных, отмирающих и погибших клеток цитоплазма и ядра связываются с этим флуорохромом. Следовательно, набор перечисленных флуорохромов позволяет довольно тонко охарактеризовать состояние основных клеточных компонентов.

Результаты проведенных исследований показали, что непосредственно после обработки растворами соединений иода, содержащими иод в форме катиона (иод-иодид калия и иодиол), наблюдается тушение флуоресценции клеток, флуорохромированных акридиновым оранжевым и ауорофосфином (рис. 6, 7). Ярко-зеленое свечение цитоплазмы клеток становится тускло-зеленым. Наблюдается тушение флуоресценции митохондрий. Свечение красных гранул в вакуолях клеток, флуорохромированных акридиновым оранжевым, исчезает. Этому предшествуют растворение красных гранул и появление диффузного отчетливого покраснения содержимого вакуолей. Отмечается также быстрое исчезновение ярко-зеленого свечения гранул, флуорохромированных нильским голубым. Однако тушения флуоресценции ядер не происходит. В клетках, обработанных растворами иода в форме иода-иодида калия и иодиола, ядра флуоресцируют более ярко на общем тусклом фоне цитоплазмы. При действии более разбавленными растворами наблюдаются те же изменения, однако они возникают через более продолжительные промежутки времени.

Исследование дрожжевых клеток и клеток культуры амниотического эпителия, обработанных растворами иода-иодида калия и иодиола, в фазовоконтрастном микроскопе обнаружило резкое повышение контрастности (оптической плотности) клеточных структур. Стенки и оболочки клеток уплотняются, в то время как цитоплазма становится менее плотной, вакуолизируется, в ней появляется выраженная зернистость. Оболочки ядер также уплотняются, ядрышки в дрожжевых клетках и клет-

ках культуры амниотического эпителия представляются более контрастными, приобретают угловатую форму, сильно преломляют свет, в них появляется металлический блеск (рис. 8). В дрожжевых клетках очень четко выявляются митохондрии. Они разбухают и увеличиваются в размерах, становятся буроватыми. Очевидно, активные формы иода непосредственно связываются со структурными компонентами митохондрий. При исследовании фиксированных препаратов дрожжевых клеток, окрашенных железным гематоксилином, также отмечается повышение контрастности ядер и митохондрий при действии указанных соединений.

Содержание и распределение рибонуклеиновых кислот в цитоплазме дрожжевых клеток, выявляемое люминесцентномикроскопическим методом, не обнаруживает изменений. Не удалось также установить каких-либо изменений в содержании ДНК в ядрах, определяемом по флуоресцентному варианту фельгеновского метода (Хачатуров, Смирнова, 1966; Хачатуров, 1968).

Необходимо отметить, что клетки дрожжевых культур *Endomycetes magnusii* и *Saccharomycetes vini* отличаются различной чувствительностью к активным соединениям иода. Тушение флуоресценции, вызываемое этими соединениями в клетках *S. vini* происходит значительно быстрее и сильнее, чем в клетках *E. magnusii*. При флуорохромировании раствором примулина появление ярко светящихся клеток (что указывает на их повреждение и отмирание) в культуре *S. vini* обнаруживается через 5—10 мин. после добавления неразбавленных растворов активных соединений иода, а через 1 час воздействия уже все клетки сильно вакуолизированы и ярко светятся, в то время как в культуре *E. magnusii* через 1 ч. 30 м. еще значительное количество клеток остается неповрежденным.

При изучении действия на клетки водного раствора иодистого калия, в котором иод находится в неактивной форме  $I^{-}$ , не удалось обнаружить каких-либо морфологических и структурных изменений. Не наблюдалось и тушения флуоресценции цитоплазмы как в клетках дрожжевых организмов, так и в клетках культуры амниотического эпителия. Флуоресценция красных гранул и митохондрий оставалась такой же, как и в контрольных необработанных клетках. При наблюдении в фазово-контрастном микроскопе также не удалось обнаружить каких-либо уловимых изменений.

Таким образом, результаты наших цитологических наблюдений подтверждают то положение, что активным действием на живую клетку обладают соединения иода, в которых иод находится в форме  $I^{+}$ , т. е. в состоянии окисления  $1+$ . Если растительные клетки водные растворы, содержащие только неактивную форму иода ( $KI-H_2O$ ), хотя и менее значительно, но все же повреждали (Антропова и др., 1964), то дрожжевые клетки и клетки культуры амниотического эпителия в наших опытах изменений при действии этих растворов не имели.

Соединения иода в состоянии окисления  $1+$  (иод-иодид калия и иоди-нол) вызывают существенные необратимые изменения в клетках и их структурах. Эти соединения стабилизируют структуры клеток, фиксируют живые клетки, вследствие чего они при микроскопическом исследовании представляются более контрастными. Митохондрии в дрожжевых клетках при просмотре в фазово-контрастном микроскопе после обработки раствором иода-иодида калия и иодином выявляются настолько четко и контрастно, что создается впечатление об их дополнительном окрашивании. При окрашивании железным гематоксилином в клетках, предварительно обработанных соединениями активного иода, ядра и митохондрии выявляются значительно более четко, чем в контрольных необработанных клетках.

Очень быстрое и довольно значительное тушение флуоресценции флуорохромированных клеток свидетельствует о проникновении биологически активных форм иода в клетки и их связывании с цитоплазмой, митохондриями, липопротеидами и липидами. Весьма вероятно также окисление SH-групп в молекулах ферментов, приводящее к их инактивации.

В цитологии иод-иодид калия находит применение в виде раствора Люголя для выявления внутри клеток скоплений гликогена. Под воздействием этого реактива гликоген приобретает коричневую окраску. Совершенно такой же эффект мы получили при действии на дрожжевые клетки иодиола, который аналогично окрашивает внутриклеточные скопления гликогена, что подтверждает проникновение активной формы иода из этого препарата внутрь клеток.

Электронномикроскопическое исследование ультратонких срезов клеток *Endomycetes magnusii*, подвергнутых действию исходного раствора иодиола, а затем фиксированных и обработанных обычными методами, показало, что все основные клеточные структуры, такие как митохондрии, эндоплазматический ретикулум, цитоплазматическая мембрана и ядерные оболочки, не претерпевают каких-либо заметных ультраструктурных изменений. Липопротеидные мембраны митохондрий, их кристы, а также каналы эндоплазматического ретикулама представляются несколько более плотными и контрастными по сравнению с этими же структурами клеток, не подвергнутых обработке иодиолом (рис. 9). Очевидно, в основе таких особенностей липопротеидных мембран, выявляемых также при светооптическом микроскопировании, лежит их иодирование, галогенизация. В пользу такого представления говорит и необычайно резкое контрастирование скоплений гликогена, выявляемое электронномикроскопически в дрожжевых клетках, подвергнутых действию иодиола. С гликогеном, как известно, иод активно комплексировается.

Уплотнение митохондрий в дрожжевых клетках, обработанных иодиолом, обнаруживаемое при фазовоконтрастном микроскопировании, уплотнение липопротеидных мембран митохондрий, выявляемое при электронномикроскопическом исследовании, так же как и быстрое тушение вторичной флуоресценции этих органоидов под влиянием иодиола — все это указывает на то, что митохондрии являются одной из важных «точек приложения» в механизме действия активных форм иода. Представлялось поэтому необходимым выяснить влияние иода-иодида калия и иодиола на дыхательную активность клеток, связанную, как известно, с митохондриальным аппаратом. Соответствующие опыты показали, что иод-иодид калия, начиная с разведения исходного раствора 1 : 20, вызывает резкое угнетение (на 45%) дыхания дрожжевых клеток *Saccharomycetes vini*. При разведении 1 : 10 угнетение достигает 70%, а разведение 1 : 4 сохраняет дыхание лишь на 10% от интенсивности дыхания контрольных клеток. Иодиол в разведении 1 : 100 и 1 : 20 вызывает небольшое преходящее активирование дыхания, а при разведении 1 : 10 — стремительное снижение дыхания. При разведении 1 : 4 дыхание почти полностью (на 95%) угнетено. Из этих данных следует, что митохондрии реагируют на проникновение в клетку активных форм иода как уплотнением своих структурных компонентов, так и функционально — угнетением интенсивности дыхания.

Особенности действия растворов иода в различных растворителях и в присутствии иодидов на микроорганизмы было предметом изучения ряда исследователей. Известно, что молекулярный иод в воде растворим весьма незначительно (при 25 °C и pH не выше 8.0 всего 0.034%). Растворимость молекулярного иода многократно возрастает в водных растворах иодидов, например KI. Нейзи и Гордон (Knaysi, Gordon, 1930, цит. по:

Hugo, Newton, 1964) нашли, что дрожжи адсорбируют (абсорбируют? — В. М.) иод из водных растворов. Адсорбция иода микроорганизмами из его растворов была подтверждена Хэбсом (Habs, 1933, цит. по: I. с.), и отмечено, что при этом происходит необратимое связывание иода.

Некоторые закономерности адсорбции (абсорбции? — В. М.) иода из его растворов в различных растворителях дрожжами и бактериями, а также антимикробное действие этих растворов были изучены Хьюго и Ньютоном (Hugo, Newton, 1964). Авторами выявлено высокое сродство иода с микробными клетками и влияние рН на адсорбцию иода бактериями. Решающую роль в бактерицидном действии играет соотношение между концентрацией иода и биомассой микроорганизмов. Ими же обнаружено крайне малое различие между концентрациями иода, еще не оказывающими эффекта и уже вызывающими отчетливое бактерицидное действие. Мейсель и соавторы (1971) в своей работе столкнулись с аналогичным фактом.

Ньютон и Викерс (Newton, Vickers, 1964) сообщили, что бактерии, отмытые от питательной среды, более чувствительны к иоду, чем неотмытые, и что вещества, удаляемые при отмывании бактерий, более энергично связывают иод, чем сами бактерии; именно этим, очевидно, можно объяснить защитную активность этих веществ. Иод и его соединения, обладающие антимикробным действием, оказывают влияние на компоненты микробных клеток, вызывая их галогенизацию и окисление. Наблюдения показали, что микроорганизмы могут адсорбировать значительные количества иода из раствора без заметного летального эффекта, что указывает на наличие в составе микробных клеток субстрата, энергично связывающего иод и не являющегося вместе с тем жизненно важным для микроорганизмов. Гибель клеток происходит лишь тогда, когда иод связывается с их жизненно важными компонентами (Hugo, Newton, 1964). Такими компонентами могут быть полисахариды клеточных стенок, а также резервные полисахариды в цитоплазме — гликоген и трегалоза. Наши опыты отчетливо продемонстрировали высокую связываемость внутриклеточного гликогена с проникшей в клетку активной формой иода.

Большинство исследователей обращает внимание преимущественно на адсорбцию иода клетками. Что касается возможности и механизмов проникновения соединений иода внутрь клеток, то на микроорганизмах их не удавалось зарегистрировать. Только на примере водорослей, накапливающих значительное количество иода, были сделаны попытки объяснить механизм проникновения иода внутрь клеток (Kylin, 1929, 1930; Shaw, 1959, 1960). Поступление иода в клетки водорослей регулируют ферментные системы, окисляющие иодиды до молекулярного иода. Этот последний, взаимодействуя с водой, образует подноватистую кислоту ( $HOIO$ ), в которой иод находится в положительно одновалентной форме ( $I^+$ ). Согласно моим представлениям (Мохнач, 1967б), именно в этой биологически активной форме иод проникает через стенку и цитоплазматическую мембрану. Внутри клеток под влиянием восстановительных ферментов  $I^+$  снова превращается в иодид ( $I^-$ ) и уже в этой форме, нетоксичной для клеток, иод и накапливается в водорослях. В этой связи интересна работа Брендрика и Ньютона (Brandrick, Newton, 1967). Ими обнаружено, что радиоактивно меченый иод ( $I^{131}$ ) в водном растворе адсорбируется отмытыми от питательной среды суспензиями бактерий *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Бактерии при этом гибнут, а в водном растворе появляется иодид. Авторы объясняют наблюдавшиеся ими явления восстановлением молекулярного иода, сопровождающимся окислением чувствительных компонентов бактериальных клеток. Вопрос о том, имеет ли место проникновение иода внутрь бактерий или происходит только его адсорбция, оставлен открытым.



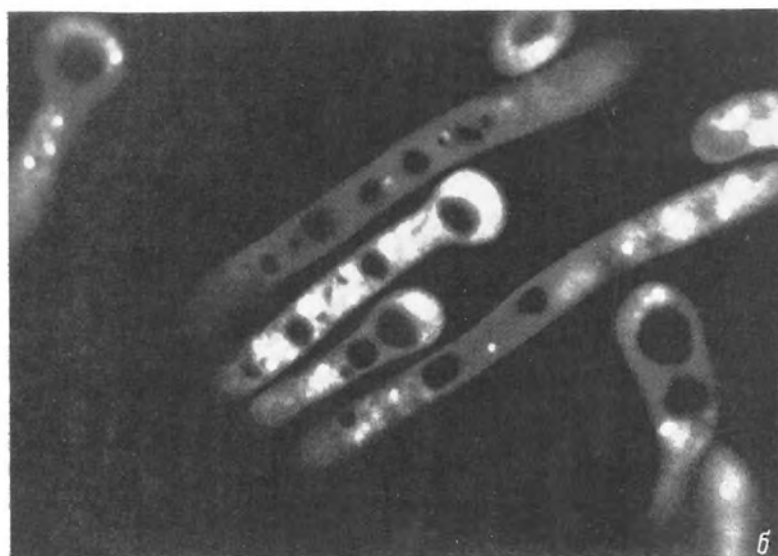
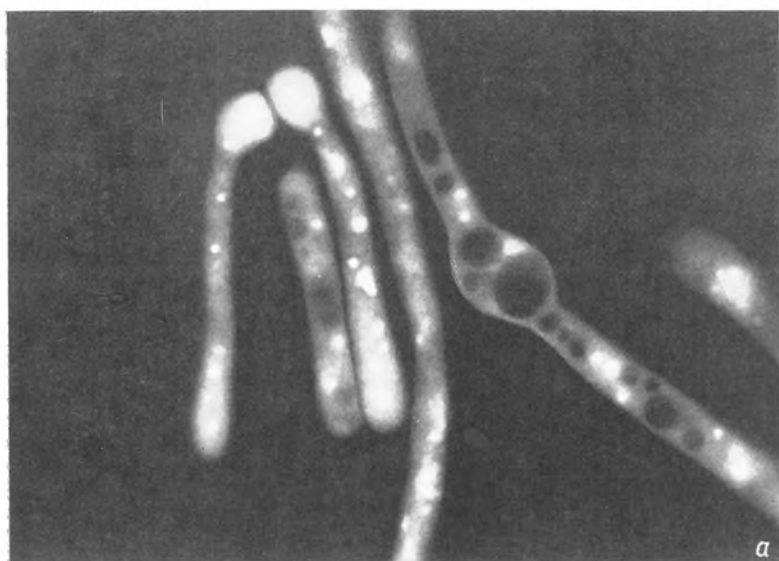


Рис. 6. Клетки дрожжевого организма *Endomyces magnusii*, флуорохромированные акридиновым оранжевым.  
 а — контрольные, б — обработанные растворами соединений иода.

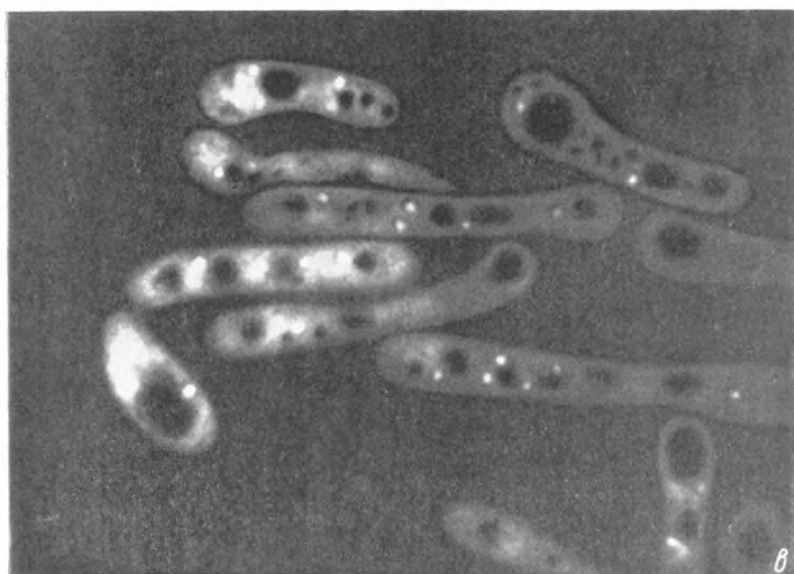
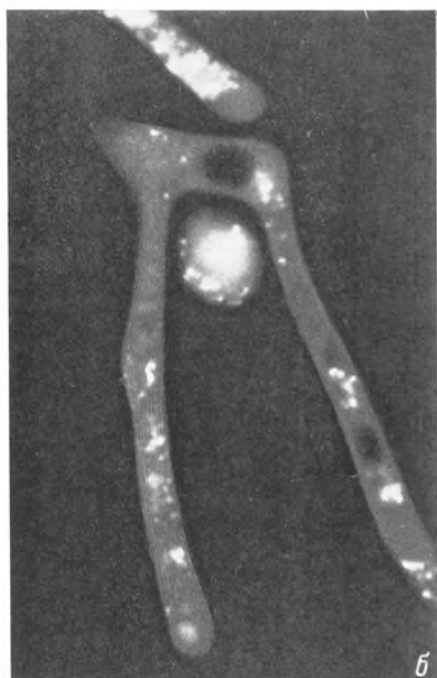
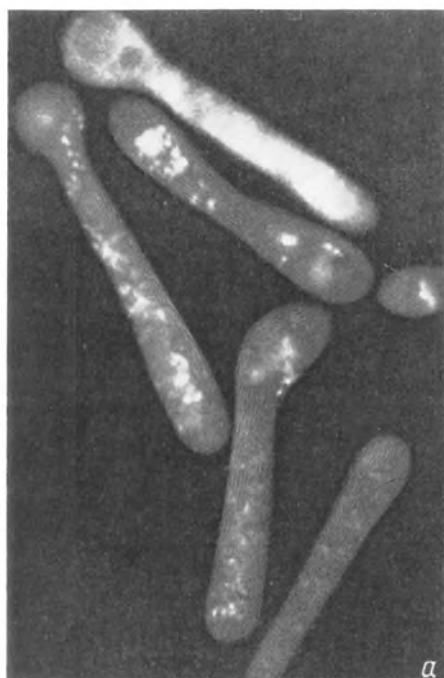


Рис. 7. Клетки дрожжевого организма *Endomycetes magnusii*, флуорохромированные аурофосфином.

а и б — контрольные, в — обработанные растворами соединений иода.

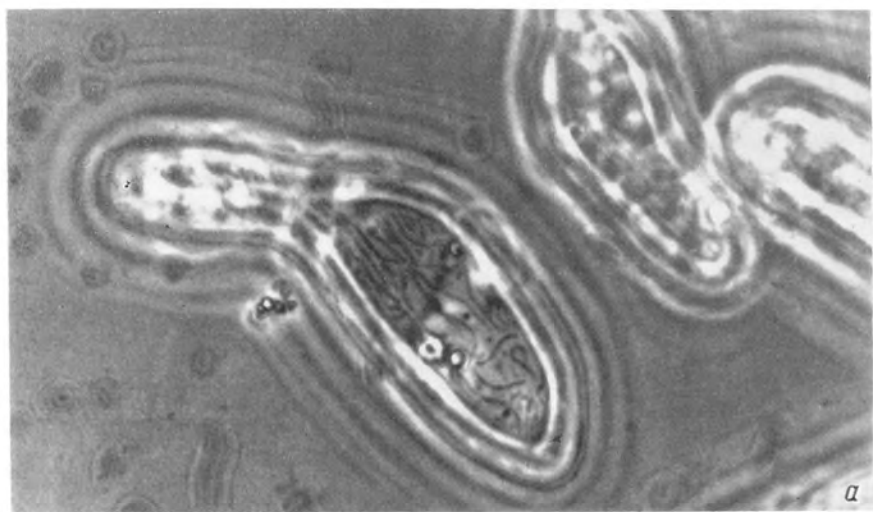


Рис. 8. Клетки дрожжевого организма *Endomycetes magnusii* при наблюдении в фазово-контрастном микроскопе.  
 а — контрольные, б и в — обработанные препаратами йода.



Рис. 9. Клетки дрожжевого организма *Endomyces magnusii* в электронном микроскопе ( $\times 20\ 000$ ).

*a* — контрольные, *б* — обработанные растворами соединений иода.

По данным Мейселя и др. (1971), изложенным в экспериментальной части, проникновение активных форм иода внутрь микробной клетки не подлежит сомнению. Об этом свидетельствуют результаты опытов с предварительно прижизненно флуорохромированными дрожжевыми клетками. В острых опытах удалось отчетливо продемонстрировать тушение флуоресценции цитоплазмы и митохондрий проникающей в клетки активной формой иода (по мнению авторов, содержащей иод в положительно одновалентной форме). Эта форма иода проникает в центральные части клеток, вызывая соответствующие пертурбации в содержимом вакуолей, а также связываясь с центрально расположенными скоплениями запасного полисахарида — гликогена и свободными внутриклеточными липидами. Что касается жизненно важных клеточных органоидных структур, повреждаемых активной формой иода, то здесь речь может идти прежде всего о белках — ферментах и о липопротеидных мембранных структурах, в первую очередь митохондриях. В литературе имеются многочисленные указания о чувствительности ряда ферментов к иоду; их инактивация объясняется образованием комплексов иода с аминокислотными остатками белков (Kitto et al., 1966) и окислением сульфгидрильных групп, особенно принадлежащих к активным центрам ферментов. Очень чувствительны к иоду ферменты, расположенные в митохондриях. В недавно опубликованной работе Варроне с соавторами (Varrone et al., 1970) исследовали природу ингибирующего действия различных соединений иода на митохондриальную дегидрогеназу яблочной кислоты. По мнению этих авторов, основной и ранний эффект связан с окислением сульфгидрильных групп этого фермента. По нашим данным, раннее действие активных форм иода проявляется на митохондриях (тушение их люминесценции, уплотнение структур, свидетельствующие о связывании иода с митохондриями). Исследование дыхания дрожжей, подвергнутых действию иода-иодида калия или иодиола, подтверждает нарушение функциональной активности митохондрий. По аналогии с липопротеидными мембранами митохондрий могут страдать в этих случаях и ферментные системы, связанные с другими мембранными структурами (эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и т. п.). Предположение о возможности грубой дисгрегации белковых молекул под влиянием препаратов иода опровергается светооптическими и электронномикроскопическими данными, указывающими на несомненное стабилизирующее действие препаратов, содержащих иод в положительно одновалентной форме, на структуру и ультраструктуру клеток.

По мнению англо-американских исследователей, биологически активными (в смысле антимикробного действия) являются иод в молекулярной форме  $I_2$  (Carroll, 1955), а также иодноватистая кислота при высоких значениях pH (Wyss, Strandskov, 1945, цит. по: Мейсель и др., 1971). В опытах Мейселя и др. (1971) с особой отчетливостью подтверждены данные В. О. Мохнач и Н. М. Русаковой (1962) об отсутствии антимикробного эффекта у соединений иода в форме  $I^-$  и высокой антимикробной активности — в состоянии окисления  $I^+$ . Особенно активны иодполимеры иодистый крахмал и иодполивинилалкоголь; их активность превышает таковую иода-иодида калия. Интересные результаты были получены при исследовании растворов соединений иода, не содержащих его в молекулярной форме и тем не менее высокоактивных — окисленных растворов  $HI-H_2O$  и  $HI-PVC-H_2O$ . В электронных спектрах поглощения этих растворов не обнаружено полосы с  $\lambda_m \sim 460$  нм, соответствующей молекулярной форме иода  $I_2$ , но присутствует полоса с  $\lambda_m \sim 350$  нм, принадлежащая оксианиону  $IO^-(I^{+}O^{2-})$ , содержащему иод в положительно одновалентной форме. Благодаря этому такие растворы обладают высоким антимикробным эффектом и в отсутствии молекулярного иода  $I_2$ .

# КРИЗИС АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ АКТИВНОГО ИОДА

---

## Глава VII

### ЭВОЛЮЦИЯ АНТИБИОТИКОВ И СУЛЬФАНИАМИДОВ

#### Токсичность лекарственных веществ

Развитие синтетической химии с ее блестящими открытиями ознаменовалось получением огромного количества синтетических лекарственных препаратов, которые чудовищной лавиной обрушились на человеческий организм с его очень ограниченными защитными ресурсами.

Прежде чем говорить о токсичности таких высокоактивных химических соединений, как антибиотики или сульфаниамиды, остановимся на лекарственных препаратах, которые получили широчайшее распространение еще в доантибиотическую эру в качестве часто совершенно невинных на первый взгляд симптоматических средств. Одним из таких популярнейших препаратов является, как известно, аспирин. Аспирин обладает способностью образовывать комплексные соединения с белками организма и вследствие этого приобретать антигенные свойства (Feinberg, Malkiel, 1954). Повышенная чувствительность к аспирину обуславливается, видимо, аллергией. Это было подтверждено экспериментальным воспроизведением анафилактического шока и положительными кожными реакциями. Клиническим выражением общей реакции повышенной чувствительности к аспирину является бронхиальная астма, причем аспирин является наиболее частой причиной возникновения тяжелых приступов бронхиальной астмы. Иногда бурный астматический приступ в течение нескольких минут развивался даже после приема небольших доз аспирина. Описан ряд случаев быстрого возникновения анафилактического шока со смертельным исходом после приема таких же небольших доз этого лекарственного средства (Cooke, 1919; Dysart, 1933; Francis et al., 1934; Fiedlaender, Feinberg, 1947; Salén, Arner, 1948; Greenberg, 1950).

По отношению к пирамидону впервые было доказано, что лекарственное вещество способно вызывать гранулоцитопению как проявление аллергии (Александр, 1958). Описаны случаи агранулоцитоза со смертельным исходом после приема пирамидона (Discombe, 1952), а также случай полной остановки созревания гранулоцитов после приема небольшой дозы пирамидона (Seréveda et al., 1952).

Изучение действия салицилатов на лабораторных животных показало, что эти соединения могут вызывать аномалии развития (Larsson, Boström, 1965; Trasler, 1965, и др.). Салицилат натрия увеличивает число резорбированных плодов до 18—43%, а аномалий скелета — до 33—52%. У крыс и мышей, которым с 6-го дня беременности давали с пищей аспирин в дозе 600—1200 мкг/кг, наблюдали высокую смертность плодов (80—100%), но тератогенного действия не отмечали (Klein et al., 1964). По другим данным, введение аспирина мышам на 8—10-й день беременности приводило к расщеплению губы, твердого неба, экзенцефалии, микроцефалии, полидактилии, синдактилии, spina bifida и укорочению хвоста (Trasler, 1965).

Не так давно аспирин и салицилат натрия были очень популярны как средства для консервирования овощей и фруктов. Несколько лет назад они были тщательно проверены на токсичность в лабораториях Института питания АМН СССР. Оказалось, что в пищеварительном тракте эти вещества почти не разрушаются, аккумулируются во внутренних органах и их высокая концентрация может стать опасной. Поэтому Государственная санитарная инспекция и Министерство здравоохранения СССР категорически запрещают применение этих препаратов для консервирования пищевых продуктов. Их нет и в таком официальном документе, как «Список пищевых добавок» Санитарно-эпидемиологического управления Министерства здравоохранения СССР (Андреева, 1970).

Создается, как видим, парадоксальная ситуация: токсичность аспирина и тому подобных препаратов не подлежит никакому сомнению, и тем не менее они широко применяются в медицине. При остром ревматизме, например, аспирин применяется в больших дозах и в течение длительного времени. И здесь некого обвинять: «Всё есть яд и ничто не лишено ядовитости», — сказал великий Парацельс 450 лет назад (Моисеев, 1970 : 40). Я привел эти элементарные примеры, чтобы напомнить о том, что огромное большинство современных лекарственных средств, если не все, — препараты токсичные, но все же такие, токсичность которых организм может преодолеть своими силами.

Гораздо сложнее обстоит дело с современными антибиотиками и сульфаниламидами. Все соединения этих классов без единого исключения токсичны, глубоко чужды организму химически, абсолютно нефизиологичны. Но это еще не все. Гораздо большей угрозой является не их прямая токсичность, присущая всем им как химическим ядам, а те экологические трансформации микробной флоры, которые они неизбежно вызывают и борьба с которыми пока безуспешна. В этом главная причина трагической эволюции современной химиотерапии.

В 1971 г. мировая медицина должна была отметить знаменательную дату — столетие с того момента, когда замечательный русский врач и великий моралист В. А. Манассеин (1871) обнаружил антибактериальные свойства плесени из рода *Penicillium*. Годом позже А. Г. Полотебнов (1872) обнаруживал полученные им результаты клинического изучения этих свойств плесени. О выделении активного начала плесени на том уровне развития химии нельзя было даже мечтать. И не вина русских ученых в том, что их выдающиеся работы остались навеки на страницах медицинских журналов.

Больше полувека прошло до того дня, когда Флеминг (Fleming, 1929) в Англии сделал то же, ничего не зная о своих предшественниках. Вслед за тем вновь наступил латентный период великого открытия, но уже значительно более короткий.

В 1935 г. появилась знаменитая статья Домагк (Domagk, 1935), в которой он сообщил, что прontosил (стрептоцид) обладает антимикробным эффектом по отношению к стрептококку. Это открытие произвело, конечно, огромное впечатление. Сразу же начались лихорадочные исследования по синтезу и испытанию новых соединений этого класса — сульфаниламидов. В течение нескольких лет появилось огромное количество экспериментальных и клинических исследований, которые дали возможность объективно оценить полученные результаты: сульфаниламиды, по-видимому, не могли решить проблемы кокковых инфекций. Однако этого было недостаточно, чтобы вспомнить о работах Флеминга. Только острая нехватка медикаментов, вызванная почти полной блокадой Британских островов германскими подводными лодками, заставила, наконец, вспомнить о них. В 1940 г. группой исследователей во главе с Чейном и Флори (Chain et al., 1940) был выделен кристаллический пенициллин



(так было названо антибиотическое вещество плесени). Очень быстро в США был организован его промышленный выпуск. Так началась новая эра в истории медицины — яркая эра антибиотиков, с ее блестящими достижениями и горькими разочарованиями. Фантастический успех пенициллина был беспрецедентным. Только современники могут описать то ликование, тот единодушный восторг, который охватил во всех странах широчайшие массы больных, врачей и даже людей, никогда до того не интересовавшихся медициной. Человечество, казалось, торжествовало великую победу — победу над инфекциями. Блистательные результаты клинического применения пенициллина в случаях смертельного сепсиса, эндокардитов и т. д., когда даже лечение сульфаниламидами было безрезультатным, показали, что медицина приобрела, наконец, химиотерапевтический препарат небывалой силы. Пенициллин полностью подавлял большинство штаммов стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, дифтерийную и столбнячную палочку, палочку сибирской язвы, газовой гангрены, бледную спирохету и много других патогенных микробов. Казалось, был получен, наконец, всемогущий антимикробный препарат, та «магическая пуля», о которой мечтал великий Эрлих.

Специфическая химиотерапия, как ее понимал Эрлих, заранее исключает возможность достижения «*therapia sterilisans magna*» как всеобъемлющего практического метода лечения инфекционных заболеваний (Мохнач, 1962). Если мы имеем дело с каким-нибудь трипанозомным заболеванием или сифилисом, то освобождение здорового в остальном организма от возбудителя болезни методами специфической химиотерапии возможно. Введением неосальварсана, например, можно добиться в ряде случаев полного освобождения организма от бледной спирохеты. Подобные возможности представляют в патологии человека скорее счастливое и редкое исключение, чем обычное правило. Что же касается антибиотиков и сульфаниламидов, то они, устраняя специфического возбудителя болезни, очень часто не могут справиться с сопутствующей патогенной или условно патогенной флорой, которая играет очень существенную, иногда роковую роль в течении процесса. Наоборот, имеются многочисленные факты успешного лечения вирусных заболеваний антибиотиками или сульфаниламидами, которые, как известно, совершенно неактивны по отношению к вирусам. В этих случаях ликвидация патогенной сопутствующей микробной флоры является достаточной для практического излечения больного, хотя главный болезнетворный фактор — вирус — может уцелеть. Как правило, при лечении инфекционных больных врач имеет дело с целым комплексом действительных и потенциальных возбудителей болезни, роль и удельный вес которых часто не поддаются клиническому определению.

В настоящее время выход из создавшегося положения видят в комплексном применении антибиотиков и сульфаниламидов, но ни один клиницист не рассматривает этот прием как радикальное решение проблемы. Необозримый клинический опыт применения антибиотиков и сульфаниламидов с полной несомненностью показывает, что осуществление великой стерилизующей терапии посредством этих препаратов является утопией. Бесчисленные экспериментальные и клинические факты однозначно свидетельствуют о том, что на путях, указанных Эрлихом и Флемингом, «магической пули» создать не удалось.

### Современные пенициллины

Эволюция пенициллина, как и эволюция антибиотиков вообще, идет под знаком минус. Этот процесс зависит не от каких-нибудь изменений свойств, присущих их химическим структурам, а лежит в сфере микро-



экологии. Микробы, как и все живое в природе, чтобы существовать, должны постоянно уравниваться с окружающей средой, в частности приспосабливаться к изменениям химизма среды. Появление антибиотика в сфере обитания микроба представляет резкое изменение химизма среды, к которому микроб должен приспособиться или погибнуть. Огромный клинический опыт применения антибиотиков и сульфаниламидов показывает, что рано или поздно, и скорее рано, чем поздно, микробы приспосабливаются даже к самым активным компонентам окружающей среды, в том числе, конечно, и ко всем антибиотикам и сульфаниламидам. Это частный случай общебиологической закономерности (Троицкий, Першина, 1949). Интересно, что такое объяснение лекарственной устойчивости дал еще в XIX в., на заре научной микробиологии, Косяков (1887). «Приспособленность (приспособляемость? — В. М.) микроорганизмов к самым невероятным условиям среды поистине безгранична. Есть микробы, которые могут жить в сильных ядах, например в солях цианистой кислоты. Встречаются и такие, которые живут в недрах атомного реактора. И ничего! Переносят радиацию, в 2000 раз превышающую смертельную для человека дозу. Живых бактерий извлекали из горячих источников, температура которых достигала почти 100° по Цельсию» (Жданов и др., 1967 : 61). Что же удивительного в том, что микробы приспосабливаются к антибиотикам? Удивительно скорее то невероятное упорство, с каким микробиологи и химики стремятся получить антибиотики, к которым микробы сохраняли бы постоянную чувствительность.

Говоря о приспособленности к внешним условиям, в частности к антибиотикам, я имею в виду не только адаптацию микробов вследствие изменения их метаболизма, образования новых адаптивных ферментов и т. п. «Распространение устойчивых штаммов связывают прежде всего с селекцией наименее чувствительных к препарату особей, входящих в состав популяции. Внутри популяции одного штамма в небольшом количестве (1 на  $10^6$ — $10^7$ ) встречаются варианты, характеризующиеся устойчивостью к применяемым препаратам. В процессе лечения антибиотиком происходит количественное перераспределение особей в культуре, обладающих различной степенью чувствительности; выживают и размножаются варианты со степенью чувствительности, превышающей значение средней терапевтической концентрации в крови для данного препарата. . . Анализ клинического материала показывает, что для развития устойчивости в клинических условиях наибольшее значение приобретает отбор естественно резистентных штаммов» (Навашин, Фомина, 1970 : 25, 27). Судя по некоторым наблюдениям, появление устойчивых форм микробов иногда объясняется спонтанными мутациями — резкими изменениями метаболизма микробов (Büchi, Perlia, 1958). Антибиотики производят отбор этих устойчивых форм. Конечно, нельзя забывать при этом о чудовищно высокой прогрессии размножения устойчивых особей.

Как бы там ни было, эволюция антибиотикотерапии, в частности пенициллинотерапии, определяется не изменением свойств антибиотика, а изменениями объектов, на которые он действует. Пенициллин — чудесная структура, волшебная молекула, какой она была создана природой и открыта Флемингом, Чейном и Флори, такой она осталась и сейчас. Больше того, она сейчас отлично изучена, освождена от всяких посторонних примесей, стала чище, красивее, с точки зрения химика. И тем не менее Кац и Копровски (1968 : 55) имели основание сказать: «Какие радужные надежды возлагались на него в борьбе с болезнями, которые вызывают стафилококки! Теперь же история пенициллина звучит как настоящая повесть о потерянном рае».

Высокая эффективность пенициллина, его удивительный успех при лечении ряда заболеваний, вызываемых грамположительными кокками,

привели к быстрому накоплению огромного клинического материала. Это дало возможность быстро и объективно оценить не только положительный эффект пенициллина, но и его отрицательные стороны (различные проявления аллергии и др.).

Естественно было предположить, что, поскольку пенициллин Флеминга не оказался идеальным препаратом, должны существовать другие пенициллины, лишенные его недостатков. И вот только за два года, «за период с 1941 по 1943 гг. были исследованы сотни тысяч штаммов различных родов *Fungi imperfecti* на их способность образовывать пенициллин» (Кожыбский и др., 1969, II : 1029). Эти поиски, как известно, ощутимых результатов не дали. Попытки получения более совершенных пенициллинов другими методами также не привели к значительным успехам. Вновь получаемые пенициллины обладают той же токсичностью, что и прежние, правда не такой, как другие антибиотики, и также создают устойчивые формы микробов.

Токсичность пенициллинов, старых и новых, природных и полусинтетических, выражается прежде всего и сильнее всего в аллергических реакциях. «Особую опасность представляют аллергические реакции генерализованного характера. Тяжесть этих реакций различна, описан ряд смертельных исходов» (Руфанов, 1966 : 10). «Очень тяжелые реакции наблюдались даже после введения 6 мг (10 ед.) пенициллина» (Гаррод, 1962 : 173).

Наш крупнейший аллерголог А. Д. Адо пишет: «Можно считать, что в настоящее время население земного шара уже сенсibilизировано к этому антибиотику» (Адо, Бородин, 1966 : 98). Это выражается в росте регистрируемых случаев аллергических осложнений от пенициллина, включая смертельные анафилактические реакции. Очень большой статистический материал — около четверти миллиона обследованных в 895 больницах США, который собрал Уэлч с сотрудниками, свидетельствует о неуклонном и быстром росте аллергических реакций от пенициллина. То же наблюдается и в СССР, причем система борьбы с этими осложнениями до настоящего времени разработана недостаточно. Изучение аллергических реакций к пенициллину и другим антибиотикам должно составить неотложную задачу всех занимающихся антибиотиками. Новые антибиотики нужно характеризовать не только с точки зрения их антимикробного действия, но и с точки зрения их аллергенных свойств. На фоне все возрастающей сенсibilизации населения к антибиотикам, причем часто в поливалентной форме, создание безаллергенных антибиотиков является особенно актуальной задачей (там же).

«Из препаратов пенициллина наиболее часто осложнения вызывают эфизиллин и дюрантные препараты, в частности бензатинпенициллин (бициллин), поддерживающие длительную циркуляцию антибиотика в организме» (Навашин, Фомина, 1970 : 77). Не буду останавливаться на прямом токсическом действии пенициллинов, как местном (на слизистые оболочки, мышечную ткань, центральную нервную систему), так и резорбтивном (действие на сердце, почки, эндокринные железы). Возможно прямое стимулирующее действие пенициллина и стрептомицина на стафилококки. Появление лихорадки и диареи у больного, получающего антибиотики, сразу указывает на это осложнение. Необходимо немедленно прекратить антибиотикотерапию и восстановить водное и электролитное равновесие (Fairlie, Kendall, 1953).

Система пенициллин—макроорганизм претерпевает эволюцию, аналогичную эволюции системы пенициллин—микроорганизм. В этих системах дела обстоят все хуже с каждым годом. Нет ничего удивительного, что наряду с поисками новых пенициллинов во всех странах в течение 30 лет ведутся энергичные, настойчивые поиски и исследования любых анти-

биотиков, какие только можно найти. «В настоящее время известно более 1500 антибиотиков, получаемых с помощью биосинтеза, — синтезировать в лаборатории химическим путем удалось лишь очень незначительное количество из них. Так как связь между химической структурой и биологической активностью в большинстве случаев еще не установлена, то рациональный подход к химическому синтезу новых антибиотиков практически неосуществим. Органическая химия еще не может предвидеть, какие химические структуры будут обладать антибиотической активностью, часто не может их воспроизвести и даже дать им точное химическое определение. . . Химия антибиотиков развивается очень интенсивно, но тем не менее химическая классификация антибиотиков до сих пор еще невозможна» (Кожыбски и др., 1969, I : XIII).

Как показали бесчисленные экспериментальные и клинические исследования свойств старых и новых пенициллинов, их антимикробный спектр неуклонно сужается. Классическим примером является превращение в пенициллиноустойчивые формы различных стафилококков, с которыми 30 лет назад пенициллин легко справлялся.<sup>1</sup>

Еще более разительное превращение произошло в системе пенициллин—*Neisseria gonorrhoeae*. Когда-то пенициллин шутя справлялся с этим микробом, но уже «в 1958—1959 гг. начали отмечать учащение клинических неудач при лечении гонореи пенициллином, а также стрептомицином. Позднее были выделены штаммы гонококков с пониженной чувствительностью к этим антибиотикам. Это было связано не только с микробной селекцией, но и с широким употреблением дюрантных препаратов пенициллина. Они могли создавать в крови и тканях низкую концентрацию пенициллина в течение нескольких недель и были эффективными в случае высокой чувствительности циркулировавших в организме штаммов гонококков, но когда появлялись менее чувствительные штаммы гонококков, эти препараты способствовали развитию их резистентности к пенициллину. . . Нет оснований полагать, что с введением и широким употреблением „идеальных“ антибиотиков, в частности пенициллина и стрептомицина, в какой-либо мере сократился резервуар гонококковых инфекций» (Гонококковые инфекции, 1965 : 8—9).

Наряду с гонореей отмечается тенденция к росту и сифилиса. 30 лет назад пенициллинотерапия при сифилисе была очень эффективной, а сейчас положение то же, что со стафилококковыми и гонорейными заболеваниями (Инфекционные болезни, 1966). По данным ВОЗ ООН, в 1956 г. около 80% молодежи тропических стран имели защитный перекрестный иммунитет от фрамбезии к сифилису, а в 1966 г. в результате проведения массовых кампаний лечения фрамбезии пенициллином до 70% подростков в этих странах стали восприимчивыми к сифилису.

Очень интересное и важное открытие было сделано в результате научных исследований, проведенных при содействии ВОЗ ООН. Оказалось, что после пенициллинотерапии сифилиса в латентной и поздней стадиях в лимфатических узлах больных сохраняются дремлющие ослабленные трепонемы, которые в некоторых случаях могут оживать и при экспериментальной пересадке становятся полностью вирулентными (там же).

В заключение нельзя не обратить внимания на парадоксальную судьбу пенициллина. Результаты его клинического применения, его небывалый успех произвели такое впечатление, что он получил название «короля антибиотиков», и, как это ни странно, носит этот титул в течение 30 лет с полным правом и основанием. За 30 лет своего клинического существо-

---

<sup>1</sup> См. главу VIII.

вания пенициллин имеет наиболее устойчивую репутацию и наиболее широкое применение в клинике и является наименее токсичным представителем этого класса соединений.

### Современные стрептомицины

Стрептомицин был получен Ваксманом и сотрудниками в конце 1943 г. из актиномицета *Streptomyces griseus*. Способность продуцировать стрептомицин обнаружена и у многих других штаммов актиномицетов. Стрептомицин оказался активным по отношению к грамположительным и грамотрицательным микробам и, что, конечно, особенно важно, по отношению к микобактериям — возбудителям туберкулеза человека и животных. После того как Ваксман сообщил, что стрептомицин оказался активным против возбудителей туберкулеза *in vitro*, Фельдман и Хиншоу показали его эффективность при экспериментальном туберкулезе у морских свинок (Feldman et al., 1944) и, наконец, сообщили об успешных результатах клинического применения стрептомицина при лечении больных туберкулезом людей (Hinshaw, Feldman, 1945). Поразительный эффект был получен при лечении больных с такими тяжелыми осложнениями, как туберкулезный менингит, до того неизлечимый. Это был, конечно, грандиозный успех: смертность от менингита снизилась на 50—70% (Василевич, 1948; Футер, Прохорович, 1950, и др.).

Необходимость применения стрептомицина при туберкулезе в больших дозах и в течение длительного периода позволила быстро обнаружить токсичность препарата. Уже в 1945 г. Хиншоу и Фельдман сообщили, что наряду с высокоположительным действием на туберкулезный процесс наблюдаются выраженные токсические явления со стороны кохлео-вестибулярной системы. Конечно, наиболее тяжелым осложнением при применении стрептомицина и дигидрострептомицина является поражение VIII пары черепномозговых нервов и связанные с этим нарушения в вестибулярном и слуховом аппаратах, часто приводящие к полной потере слуха. Дело, однако, этим не ограничивается: описаны и многие другие тяжелые поражения нервной системы после стрептомицина — энцефалиты, психозы, табетические синдромы, гемиплегии, различные периферические невриты (Планельес, Харитоновна, 1965). Несмотря на то что советские ученые с самого начала пытались насколько возможно снижать дозы стрептомицина, они все же должны были констатировать, что при лечении им туберкулезного менингита поражение вестибулярного и слухового аппаратов — обычное явление и наблюдается в 30—70% случаев, а то и чаще (Рабухин и др., 1949). При лечении туберкулезных больных стрептомицином в дозах 24—50 мг на 1 кг веса наблюдались нарушения вестибулярной и слуховой функций в 100% случаев (Graf, 1949).

Вначале полагали, что все эти тяжелые токсические явления могут вызываться гистамином и гистаминоподобными примесями к стрептомицину. Когда же было обнаружено, что и специально приготовленные высокоочищенные препараты стрептомицина оказывают такое же токсическое действие (Fowler, Seligman, 1947; Рабухин, 1950), были предприняты попытки изменить химическую структуру антибиотика, чтобы снизить его токсичность. Однако если еще в некоторых случаях — очень редко — удается наметить связь между структурой антибиотика и его биологическим действием на то или иное звено метаболизма микроба или деталь его клеточной структуры, то синтезировать на этой основе новую антибиотическую структуру с заранее заданными свойствами еще никому не удалось. «Рациональный подход к химическому синтезу новых антибиотиков практически неосуществим» (Кожыбски, 1969, I : XIII).

Путем каталитического гидрирования молекулы стрептомицина Пек, Хоффхайн и Фолкерс (Peck et al., 1946) превратили альдегидную группу

его стрептозной части в оксиметильную и получили дигидрострептомицин. Широкое клиническое применение дигидрострептомицина не оправдало надежд, которые на него возлагали: он оказался не менее токсичным, чем стрептомицин (Cathie, Garrow, 1951; Aschan, 1953, и др.). При экспериментальном изучении токсичности дигидрострептомицина установлено, что по степени нейротоксичности он не отличается от стрептомицина (Molitor, Graessle, 1950). При экспериментальном и клиническом исследовании повреждений вестибулярного и слухового аппаратов, вызванных как стрептомицином, так и дигидрострептомицином, установлен прискорбный факт, что эти повреждения всегда двусторонние и прямо пропорциональны количеству примененного антибиотика (Winston, 1953a, 1953b). При сравнительном изучении токсичности обоих препаратов было обнаружено, что действие стрептомицина характеризуется постепенным поражением вестибулярного аппарата, в то время как дигидрострептомицин действует внезапно и очень резко (Rossi et al., 1961, и др.).

На 12-й Американской конференции по химиотерапии туберкулеза в 1953 г. при обсуждении вопроса относительно нейротоксичности стрептомицина и дигидрострептомицина участники конференции пришли к общему мнению, что дигидрострептомицин обладает большей токсичностью, чем стрептомицин, по отношению к слуховому аппарату и меньшей по отношению к вестибулярному аппарату, причем стрептомицин менее токсичен и для вестибулярных нервов (Планельес, Харитонов, 1965). Эти антибиотики вызывают ряд нежелательных, иногда очень тяжелых явлений со стороны других жизненноважных органов и систем — печени, почек, сердечно-сосудистой системы и т. д. (Планельес, Харитонов, 1965; Навашин, Фомина, 1970, и мн. др.).

Тщетные попытки получить нетоксичные или хотя бы менее токсичные антибиотики группы стрептомицина упорно продолжаются. Одной из таких попыток было получение и введение в клиническую практику стрептомицина и дигидрострептомицина в виде солей пантотеновой кислоты (Keller et al., 1955, 1956; Ducrot et al., 1956). Экспериментальные и клинические исследования не показали существенной разницы между степенью токсичности пантотеновых и сернокислых солей стрептомицина (Child et al., 1957). При тщательном аудиометрическом исследовании 260 больных после лечения их различными препаратами стрептомицина и дигидрострептомицина клиницисты пришли к убеждению, что все эти антибиотики вредны для кохлеарного аппарата, причем самым токсичным оказался пантотенат дигидрострептомицина. Такие же данные получили многие другие авторы, изучавшие действие пантотената дигидрострептомицина (Kuschinsky et al., 1960; Despons, 1961; Willemot et al., 1961, и др.). Наибольшим повреждающим действием на слуховой анализатор обладают неомицин, колимицин, мицерин, затем дигидрострептомицин, реже — стрептомицин, который преимущественно повреждает вестибулярный анализатор. Все попытки лечения этих форм тугоухости оказались неэффективными (Хилов, Черкасов, 1970). «В связи с возможностью развития необратимых токсических явлений (потеря слуха) и отсутствием преимуществ в специфической активности перед препаратами стрептомицина применение дигидрострептомицина в большинстве стран резко сократилось или запрещено» (Навашин, Фомина, 1970 : 189—190).

Как видно из сказанного, проблема токсичности антибиотиков группы стрептомицина чрезвычайно важна. Другая непреодолимая проблема — необыкновенно быстрое появление устойчивых к стрептомицину штаммов бактерий. При последовательных пересевах *in vitro* на средах с постепенно нарастающими концентрациями антибиотика устойчивость отдельных штаммов повышается после 2—3 пассажей в 400—1600 раз! В клинике устойчивость к антибиотику может возникнуть в течение нескольких дней.

У грамотрицательных бактерий при таком кратковременном лечении устойчивость к стрептомицину повышается в 4000 раз! При лечении туберкулеза развитие устойчивости идет медленнее, однако у больных, лечившихся одним стрептомицином в течение 3—4 месяцев, устойчивыми становятся 70—80% микобактерий (Навашин, Фомина, 1970). Интересно, что устойчивость к стрептомицину может возникать и у возбудителя чумы, с которым антибиотик, казалось бы, не так часто встречается и не так долго взаимодействует.

Действие стрептомицина на микробы отличается одной оригинальной особенностью: в терапевтических концентрациях он не действует на микробы, расположенные внутриклеточно. Для реализации антимикробного эффекта требуются дозы, в 20 раз большие, что в виду высокой токсичности стрептомицина исключено.

### Современные тетрациклины

Многие авторы, рассматривая вопрос о патогенезе кандидозов, указывают на ряд факторов, способствующих, по их мнению, развитию этого тяжелого заболевания. Сюда относятся как общие причины, ничего не объясняющие (нарушение обмена веществ, возрастная реактивность организма и т. п.), так и частные (травмы, потливость и проч.). «Все эти авторы, как правило, недооценивают результаты непосредственного действия антибиотиков на ткани макроорганизма, в частности на слизистую оболочку пищеварительного тракта. . . В настоящее время известно, что антибиотики широкого спектра действия (тетрациклины, хлорамфеникол) . . . оказывают определенное раздражение, а подчас и повреждающее действие на органы и ткани макроорганизма» (Планельес, Харитонова, 1965 : 377).

Уже 20 лет назад установлено, что хлортетрациклин (биомицин) и окситетрациклин (террамицин) оказывают прямое токсическое действие на культуры тканей (Lepine et al., 1950). Гистологические исследования показали, что хлортетрациклин и хлорамфеникол вызывают изменения в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта больных, леченных этими препаратами (Reiner et al., 1952).

Особый интерес представляют чрезвычайно ценные работы Х. Х. Планельеса и А. М. Харитоновой (1965) по морфологическому изучению органов и систем у больных, леченных тетрациклинами, для выяснения их токсичного действия на макроорганизм, и в частности на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. На основании полученных данных Х. Х. Планельес и А. М. Харитонova пришли к заключению, что изменения в кишечном тракте у больных не были связаны с основным заболеванием и носили не воспалительный, а альтеративный характер, тем более, что они не были отмечены у больных контрольной группы. Из этого авторы делают вывод, что описанные морфологические изменения вызваны непосредственным токсическим действием тетрациклина на желудочно-кишечный тракт. Этот вывод подтверждается, во-первых, тем, что динамика развития и глубина поражения имели прямую связь со сроками введения тетрациклинов, а во-вторых, тем, что у различных экспериментальных животных, получавших тетрациклин, авторы находили в желудочно-кишечном тракте аналогичные изменения. Характер описанных изменений очень сходен с теми, которые наблюдаются при холерном альгиде, причем клиническая картина гибели животных от тетрациклина сходна с клинической картиной холеры. Изменения внутренних органов, а также выраженность изменений в кишечнике очень мало зависели от доз, методов введения и вида препарата. Они были особенно отчетливо выражены у животных, погибших на 2—5-й день. Иными сло-

вами, указанные изменения могут быть вызваны малыми дозами тетрациклинов. «Из трех препаратов тетрациклиновой группы (хлортетрациклин, тетрациклин и окситетрациклин) наиболее токсичным при прочих равных условиях является хлортетрациклин, вызывающий жировую дистрофию печени даже у хорошо переносящих тетрациклины животных при введении им терапевтических доз. Морфологические изменения в желудочно-кишечном тракте также были более всего выражены у животных, которым вводился хлортетрациклин. Средняя продолжительность жизни животных, получавших хлортетрациклин, наименьшая по сравнению с продолжительностью жизни животных, получавших тетрациклин и окситетрациклин. На основании проведенных исследований мы можем утверждать, что в механизме токсического действия антибиотиков группы тетрациклинов на макроорганизм и, следовательно, в возникновении многих побочных реакций, вызываемых этими антибиотиками, большое значение имеет токсическое действие тетрациклинов непосредственно на кишечную стенку, и в частности на ретикулярную строму и эпителий слизистой оболочки кишечника. Раздражая и повреждая покровный эпителий пищеварительного тракта, выполняющий защитную функцию, антибиотики группы тетрациклинов способствуют более легкому внедрению и развитию устойчивых к ним микроорганизмов и грибков... На основании этого становится понятным механизм возникновения суперинфекций, вызванных нечувствительными к действию антибиотиков штаммами бактерий, населяющих кишечник» (Планельес, Харитонов, 1965 : 157—159).

Клиническим выражением прямого токсического действия являются такие диспептические явления, как тошнота, рвота, понос, возникающие иногда при пероральном применении тетрациклинов. Встречаются сообщения о токсическом действии тетрациклинов на слизистую оболочку желудка, вызывающем развитие острого эрозивного гастрита, причем одновременно возникают стоматиты (Levrat, 1953).

Хлортетрациклин часто вызывает без всякой выраженной клинической симптоматики появление неглубоких язв в слизистой оболочке желудка, которые обнаруживаются только при систематическом гастроскопическом обследовании больных (Brown, 1952). Применение тетрациклинов иногда приводит к трагическим исходам, вызывая смертельные желудочные кровотечения (Kleitsch, 1951; Richet, Ducrot, 1953).

Тетрациклины проявляют свое цитотоксическое действие на слизистую оболочку всего пищеварительного тракта от полости рта до прямой кишки. Это было отмечено рядом авторов уже вскоре после открытия тетрациклинов. Так, например, Романский и Кельсер считают, что «вместе с антибиотиками (хлорамфениколом, тетраамицином, ауреомицином) полезно давать комплекс витамина В, особенно когда лечение длится более 3—5 дней. Это уменьшает количество стоматитов и проктитов» (Romansky, Kelsner, 1952 : 1450). Появившиеся позднее метациклин (6-метил-5-гидрокситетрациклин), доксициклин-6-дезоксид-5-окситетрациклин и другие также обладают токсическим органотропным действием на слизистые оболочки пищеварительного тракта.

«Наиболее характерным проявлением раздражающего действия тетрациклинов на слизистые оболочки являются осложнения со стороны полости рта: язвенный или везикулярный стоматит, сопровождающийся жжением и сухостью во рту, болезненностью, краснотой и образованием пузырей на слизистой оболочке щек. Язык при этом красный, гладкий, блестящий и отечный. Мягкое небо, гортань, глотка интенсивно полнокровны и отечны. У некоторых больных после 4—7 дней лечения тетрациклином развивается аноректальный или гениторектальный синдром с явлениями колита, проктита, прурита, вульвовагинита, баланита,

болезненной дефекацией и тенезмами, слизью и кровью в испражнениях. В основе этих реакций лежит комплекс причин: токсическое действие тетрациклиновых антибиотиков на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, повышенная чувствительность, гиповитаминоз витаминов комплекса В, усиленное размножение дрожжевых грибов и других устойчивых к действию тетрациклинов факультативно патогенных микроорганизмов и т. д.» (Навашин, Фомина, 1970 : 169).

Химическое строение препарата вызывает в некоторых случаях самое тяжелое и опасное осложнение тетрациклинотерапии — псевдомембранозный или стафилококковый энтероколит. Это — самые мягкие, осторожные названия из многих терминов, которые более откровенно и точно указывают на то, с чем мы имеем дело в таких случаях. Такие термины, как стафилококковая дизентерия, смертельный энтерит, смертельный энтероколит, холероподобный синдром, конечно, правильнее характеризуют исключительно тяжелое течение этого грозного осложнения, всегда заканчивающегося смертью. Различают две клинические формы этого заболевания: гипертоксическую, когда симптомы поражения желудочно-кишечного тракта даже не успевают клинически обозначиться, а судьбу больного решает глубокий коллапс, в течение 4—5 часов заканчивающийся смертью, и холероподобную — с профузными поносами, сильнейшим обезвоживанием организма и расстройством кровообращения (Планельес, Харитонов, 1965).

Казалось бы, все эти тяжелые поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта являются только результатом перорального применения тетрациклинов и при парентеральных методах введения препаратов таких осложнений можно избежать. Клинический опыт показывает, однако, что это не так. Например, при внутривенном введении новых растворимых препаратов тетрациклина (N-пирролидинометил-тетрациклин) наблюдались тяжелые формы энтероколитов, вызванных вирулентными штаммами стафилококков (Lundsgaard-Hansen, Senn, 1959; Lundsgaard-Hansen et al., 1960). Можно допустить, что в подобных случаях тетрациклины получают доступ к элементам слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с током крови.

По разнообразию и силе проявлений побочного действия тетрациклины занимают одно из первых мест среди тех 3—4 десятков антибиотиков, которые находят сейчас клиническое применение. Помимо тех тяжелых побочных явлений, которые вызываются непосредственным токсическим действием тетрациклинов на слизистую оболочку пищеварительного тракта, множество опасных суперинфекций вызывается микроорганизмами, устойчивыми к действию этой группы антибиотиков. Не только стафилококки, но и ряд других микробов способны к бурному размножению после подавления тетрациклинами нормальной микрофлоры кишечника и нарушения биологического равновесия, что было названо Х. Х. Планельесом биотическим расторможением (Ахундова, 1952). К ним принадлежат *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, различные виды *Candida*, которые, особенно у ослабленных больных, могут распространяться по всему организму, вызывая тяжелые хронические заболевания. Токсическое действие тетрациклинов на эпителий и ретикулярную строму кишечной стенки повышает их проницаемость, способствуя диссеминации микробов, устойчивых к тетрациклину. Так как эти микробы обычно не уступают действию и других антибиотиков, вызываемые ими различные заболевания — септицемия, менингиты, отиты, пиелонефриты и т. п. — представляют непосредственную угрозу жизни больного.

Особую опасность, как известно, представляет «расторможение» тетрациклинами грибкового населения кишечника. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* чаще всего поражают покровные ткани — кожу и слизистые



оболочки, но очень нередко проникают и глубже, вызывая тяжелые поражения внутренних органов — легких, желудочно-кишечного тракта, печени, оболочек сердца, мозга и др. Часто кандидозы принимают генерализованный характер, протекая в виде хронического кандидосепсиса. Борьба с кандидозами паренхиматозных органов и кандидосепсисом представляет исключительно трудную, часто безнадежную задачу.

Тетрациклины обладают способностью отлагаться в зубной эмали, дентине, ногтях и костях скелета, в том числе у беременных женщин в костях скелета плода, задерживая его развитие, обладают тератогенным действием (Фомина, Навашин, 1970). Применение тетрациклинов в повышенных дозах у новорожденных и грудных детей вызывает гипоминерализацию зубов, гипоплазию эмали, кариес.

Не буду подробно останавливаться на разнообразных других побочных явлениях при лечении тетрациклинами (аллергические реакции, фотодерматозы, токсическое действие на печень, почки, кроветворную систему и т. д.). По данным различных авторов, частота осложнений или нежелательных побочных действий при лечении тетрациклинами колеблется в пределах 7—30% (Навашин, Фомина, 1970).

Сказанного здесь вполне достаточно, чтобы судить о тех последствиях, к которым приводит применение тетрациклинов. Принимая все это во внимание, очень трудно себе представить, чем руководствуются хирурги, применяя тетрациклины для стерилизации кишечника перед хирургическими операциями. «Применение окситетрациклина в дозе 750 мг каждые 6 часов может почти полностью освободить содержимое кишечника от бактерий группы кишечной палочки при полном сохранении протей, синегнойной палочки, дрожжеподобных грибов и т. д.» (Навашин, Фомина, 1970). Такая «стерилизация» приводит, конечно, к бурному размножению самых опасных и устойчивых микроорганизмов и может вызвать обратный эффект. Авторы советуют соблюдать осторожность при длительном лечении тетрациклинами и при стерилизации кишечника. Однако как следовать этому совету в реальной клинической обстановке? Это значит — не злоупотреблять тетрациклинами, т. е. не применять их длительно либо в больших дозах. Но в малых дозах тетрациклины малоэффективны и все же токсичны.

Результаты экспериментальных и клинических исследований однозначно свидетельствуют о крайней нерациональности применения тетрациклинов при заболеваниях тех органов, по отношению к которым токсичность тетрациклинов особенно ярко выражена, например при заболеваниях пищеварительного тракта. В этих случаях за небольшой, иногда только кажущийся положительный эффект приходится очень дорого расплачиваться. Необходимо решительно отказаться от применения тетрациклинов при воспалительных заболеваниях пищеварительного канала (стоматиты, эзофагиты, гастриты, энтериты, колиты любой этиологии). При всех этих заболеваниях применение тетрациклинов представляет большой риск и может принести только вред. Незначительные клинические успехи тетрациклинотерапии при легких формах таких заболеваний нисколько не опровергают моего утверждения.

Принимая во внимание результаты экспериментальных и клинических исследований тетрациклина, нельзя не выразить недоумения по поводу того исключительно внимания, которое уделяют этому антибиотику крупнейшие ученые, и наши, и зарубежные. В своей пленарной лекции на VII Международном симпозиуме по химии природных соединений в Риге в июне 1970 г. М. М. Шемякин отнес тетрациклин к числу важнейших антибиотиков. Другой участник симпозиума, выдающийся английский химик Д. Бартон, удостоенный Нобелевской премии за свои работы по конформационному анализу, доложил о синтезе тетрациклина. Жаль, что химик столь

высокого ранга, как Бартон, тратит время и блестящий талант на синтез тетрациклина. Это высокая честь для тетрациклина, которой он совершенно не заслуживает.

Чем же все-таки объяснить, что очень многие химики, в том числе самые выдающиеся, тратят свои силы и время на разработку новых путей синтеза такого антибиотика, как тетрациклин? Это, на мой взгляд, объясняется тем, что химики, синтезируя антибиотики, не знают, куда идут. Пользуясь выражением Марины Цветаевой, можно сказать, что химиков «объединяет отсутствие» элементарных клинических сведений, а медиков — то не только эта беда объединяет их с химиками. Как я упоминал уже, у них есть и настоящая вина, и притом вина непростительная. Это — постоянная склонность к переоценке клинического эффекта нового препарата. Клиническая апробация нового лекарственного средства должна производиться с той же абсолютной интеллектуальной честностью, что и заключение летчика-испытателя о новой конструкции самолета. За снисходительность в оценке нового, будь то новая химическая структура или новая механическая структура, должны будут расплачиваться своей жизнью или здоровьем ни в чем неповинные люди.

Я ограничился в этой главе тремя антибиотиками и думаю, что этого достаточно для характеристики того положения, которое сложилось в антибиотикотерапии в настоящее время. Пенициллины, стрептомицины и тетрациклины являются сейчас самыми популярными и наиболее широко применяемыми антибиотиками, хотя сами по себе они далеко не равноценны. Стрептомицин и тетрациклин очень токсичны, малоэффективны и легко могут быть заменены другими антибиотиками. Их модификации не лучше своих прототипов, а часто хуже. Совершенно правильной и очень важной государственной оздоровительной мерой было бы прекращение выпуска этих антибиотиков и запрещение их применения, как это уже сделано в ряде стран по отношению к дигидрострептомицину. Широкое повсеместное распространение устойчивых, часто полирезистентных штаммов микробов делает необходимым создание так называемых антибиотиков резерва. Их характеристики устанавливаются на основе широкого исследования резистентности стафилококков, циркулирующих среди населения. Например, такой эффективный антибиотик, как эритромицин, не используется в банальных случаях, его оставляют в резерве для применения у тяжелых больных по жизненным показаниям. Как показывает, однако, практика их непродолжительного применения, неумолимый закон адаптации приводит к необходимости создания все новых антибиотиков резерва, и этот метод представляет только временную меру.

В настоящее время кажется общепризнанной необходимость заблаговременной проверки *in vitro* чувствительности к антибиотикам выделяемых у больного штаммов возбудителей. Однако за последнее время в литературе встречается немало сообщений о том, что тот или иной антибиотик оказывается неэффективным *in vitro* и обнаруживает тем не менее положительный эффект *in vivo* (Кассирский, 1970, и др.).

Наибольшую ценность в сравнении со всеми известными в настоящее время антибиотиками представляет пенициллин, точнее бензилпенициллин (пенициллин G). Несмотря на прогрессирующее сужение его антимикробного спектра благодаря неуклонному росту пенициллиноустойчивых форм микробов, множество характерных для него аллергических реакций, тотальной сенсibilизации к пенициллину населения земного шара и т. д., пенициллин был и остается наименее токсичным и наиболее эффективным среди всех антибиотиков. Это значит, что великий труд тысяч и тысяч исследователей не создал химической структуры более совершенной, чем структура пенициллина.

## СТАФИЛОКОККОВАЯ ПРОБЛЕМА. СТАФИЛОКОККОВЫЙ ГОСПИТАЛИЗМ

«Научная эпидемиология стафилококковых инфекций, — пишет в своей последней книге Г. Н. Чистович, — вплоть до последних лет по существу отсутствовала. ... сведения о путях распространения стафилококковых заболеваний сводились к немногим примитивным положениям. Считалось, что потенциально патогенные стафилококки широко распространены в природе и постоянно находятся на коже и слизистых оболочках человека. При всяком нарушении целостности покровов эти микробы могут проникать в ткани и при условии сниженной сопротивляемости макроорганизма способны вызывать воспалительную реакцию. Дальнейшее развитие тех или иных клинических форм стафилококковых инфекций зависит от места внедрения микробов, количества и вирулентности последних и главным образом от реактивности человека. Таким образом, стафилококковые инфекции трактовались в подавляющей массе как аутогенные, тогда как инфицирование извне... считалось относительно редким явлением» (Чистович, 1969 : 3).

Анализируя эпидемиологический аспект проблемы, Г. Н. Чистович пишет, что классические методы эпидемиологического анализа долгое время не приносили успеха. Ни статистический, ни лабораторно-бактериологические и экспериментальные методы, ни применение стафилококкового анатоксина не привели к пониманию механизма распространения стафилококковых заболеваний и снижению их распространения. Плодотворный перелом на пути исследования этой проблемы, по мнению Г. Н. Чистовича и других исследователей, связан с появлением новых методов дифференциальной диагностики патогенных и «сапрофитных» стафилококков. Вместо неточных методов классификации стафилококков по их способности пигментообразования и гемолиза на кровяном агаре были разработаны методы определения патогенных стафилококков по их способности коагулировать плазму кроликов и людей. Дальнейшее развитие эпидемиологии стафилококковых инфекций связано с появлением и совершенствованием методов внутривидовой дифференциации и типизации стафилококков, которые стали доступными и пригодными для практической диагностики в последние 15 лет.

Думается, что «примитивные» представления об эпидемиологии стафилококков, о которых говорится в вышеприведенной цитате, все же гораздо больше соответствовали объективной действительности, чем это кажется с современной точки зрения. Нельзя отрицать того, что не столько представления о стафилококках были примитивными, сколько сами стафилококки и их эпидемиология были примитивными по сравнению с их современной биологией. Что же касается экологических отношений, то таких изменений, которые произошли за последние 15—20 лет, нельзя было себе даже представить еще 25 лет назад. Мне кажется, что дело вовсе не в том, что микробиологи и эпидемиологи не располагали тогда достаточно совершенными методами исследования для установления ареалов патогенных стафилококков и биотопов их в организме человека, а в том, что за последние 15—20 лет эти ареалы и биотопы не только сместились, спутались, но и резко расширились. Стафилококки стали гораздо агрессивнее, они быстро расширяют сферу своего обитания.

За последние 10—12 лет в медицинской литературе можно встретить выражение «стафилококковая чума». У всех мыслящих медиков и не только медиков этот новый термин не может не вызывать тревоги. В настоящее время не остается никаких сомнений в том, что неуклонно про-

грессирующее нарастание стафилококковых заболеваний во всех странах мира приобретает характер неотвратимого бедствия. Столь же несомненным является сейчас и тот факт, что современная медицина не обладает сколько-нибудь эффективными средствами для борьбы с этим злом. Нельзя забывать о том, что смертность от стафилококковых заболеваний в настоящее время гораздо выше, чем смертность от многих острозаразных заболеваний, вызываемых другой патогенной флорой. Все эти факты позволяют считать, что борьба со стафилококковыми заболеваниями представляет проблему мирового значения.

На первый взгляд кажется парадоксальным то обстоятельство, что неудержимый рост стафилококковых заболеваний детей и взрослых происходит в эпоху небывалого прогресса медицины. Этот рост разительным образом совпадает с увеличением выпуска уже апробированных клиникой препаратов и синтезом новых, еще неизвестных лекарственных средств, многие из которых предназначаются именно для борьбы со стафилококками. Я имею в виду те химиопрепараты, которые считаются, вернее, совсем недавно считались наиболее эффективными средствами борьбы, то есть сульфаниламиды и антибиотики.

Как я уже писал (Мохнач, 1968), стафилококковая проблема является широкой биологической и экологической проблемой. Подобно другим проблемам, которые неожиданно возникли на данной фазе человеческой цивилизации вследствие бездумного вторжения человека в окружающую его природу, стафилококковая проблема возникла столь же внезапно в результате такого же вторжения в саму человеческую природу.

В течение сотен тысяч лет филогенетического развития вида *Homo sapiens*, как и других животных, в результате приспособления к бесконечно разнообразным условиям среды наряду со множеством других сложилась и некая экологическая система, некое единство — «человек — микроб». К сожалению, такое мирное единство является очень условным. Существует, как известно, множество патогенных микробов, с которыми человек не может справиться своими природными, физиологическими силами. Человек не располагает никакой естественной защитой, никакими физиологическими механизмами против таких микробов, например, как возбудители холеры, чумы, сифилиса, бруцеллеза, гонореи и множества других заболеваний. Точнее, человек не располагает при встрече с подобными микроорганизмами средствами автоматической защиты. Но с развитием цивилизации и науки, постепенно овладевая силами природы, в сущности, совсем недавно человек начал создавать искусственные средства борьбы с микробами, изобретать антимикробные химиопрепараты, иными словами, — защищаться с помощью своего мозга.

Совершенно естественно, что в начале испытывали и применяли с этой целью антисептики неспецифического действия. Целебные свойства некоторых из них, например ртути, были известны с незапамятных времен. Другие были созданы сравнительно недавно, в конце XIX — начале XX века. Большая часть этих соединений — органические красители, соединения галогенов, серебра, золота, ртути и т. п. — оказались малоэффективными. Немногие другие, как противооспенная вакцина, антидифтерийная сыворотка или неосальварсан и другие соединения мышьяка — узкоспецифичными. Поэтому как те, так и иные даже при длительном их применении не нарушали экологического равновесия микромра, населявшего организм человека. Это прочное, в течение тысячелетий сложившееся равновесие отражалось в последнее время даже в терминологии. Пневмония (крупозная) вызывалась пневмококком, который до недавнего времени считался постоянным, классическим ее возбудителем; таким же специфическим возбудителем гонореи являлся гонококк, менингита — менингококк, и т. п. Можно сказать, что каждый микроб

имел свое строго определенное жизненное пространство, определенный биотоп, своих соседей, которые привыкли к сложившейся жизненной обстановке и не мешали друг другу.

Эпоха мирного сосуществования системы человек—микроб закончилась с появлением сульфаниламидов и антибиотиков. Новые препараты по своим антимикробным свойствам представляли прямую противоположность антисептикам, обладавшим широким спектром, но сравнительно слабым антисептическим действием: сульфаниамиды и антибиотики обнаруживали высокий антимикробный эффект, но, как правило, неширокий спектр действия. Именно эти свойства новых препаратов произвели неожиданные и глубокие нарушения экологического равновесия микромира человеческого организма, которые имели далеко идущие последствия. Именно эти их свойства создали и так называемую стафилококковую проблему.

Как показывает история химиотерапии, количество применяемых антибиотиков по тем или иным причинам всегда во много раз превышало то, какое диктовалось медицинскими показаниями. В первые годы антибиотической эры такое безудержное применение антибиотиков могло еще найти некоторое оправдание: дело было новое, свойства вновь открытых волшебных препаратов были не изучены и неизвестны, многие вопросы могла решить только широкая клиническая практика. Но нельзя найти никакого оправдания тому, что делается сейчас. В течение 25 лет антибиотики подвергались всестороннему тщательному изучению, возможные границы их разумного применения установлены, и все-таки очень часто 95—99% антибиотиков применяется без всяких к тому показаний (Garrod, 1955; Reimann, 1961). А ведь уже достаточно хорошо известно, что все антибиотики в той или иной степени токсичны. Это значит, что, если антибиотик применяется даже по строгим показаниям, он приносит и пользу и вред, а если антибиотик применяется без строгих показаний, он приносит только вред.

Совершенно бесспорно, что применение антибиотиков в громадном числе случаев могло быть разумно, целесообразно и обосновано. В этих случаях антибиотики уничтожали тех микробов, которые вызывали данное заболевание, и человек выздоравливал. Так, например, уничтожение пневмококков в легких при пневмонии спасало больного, и, кажется, никто не мог сомневаться в очевидной пользе антибиотикотерапии в этом и в миллионах аналогичных случаев. И все же, как ни странно, это еще не вся истина — наряду с несомненной пользой антибиотики приносят также несомненный вред, хотя и не всегда заметный вред. Вместе с целенаправленным необходимым уничтожением патогенного возбудителя заболевания, одновременно, совершенно автоматически, уничтожается огромное количество непатогенных или условно патогенных микробов, чувствительных к данному антибиотику, которые ни в этом случае, ни, может быть, никогда вообще никому не принесут никакого вреда.

Наряду с этим процессом широкого уничтожения разнообразной чувствительной микрофлоры одновременно идет другой процесс — выживания и отбора устойчивых к антибиотикам штаммов. В результате уничтожения микроорганизмов, как патогенных, так и совершенно безвредных, но очень нужных для поддержания экологического равновесия микромира, возникает некий биологический вакуум. Как известно, природа не терпит пустоты и данный вакуум также должен быть заполнен. Заполнение этого вакуума может происходить только за счет тех штаммов, которые тем временем приобрели устойчивость к возможно большему числу антибиотиков. По причинам, нам совершенно неизвестным, такую устойчивость к пенициллину и другим антибиотикам быстро приобрели белый, золотистый и другие стафилококки. По-видимому, такая приспособ-

собираемость к изменению химизма среды объясняется особой пластичностью метаболизма стафилококков. И нет ничего удивительного в том факте, что место уходящих со сцены пневмококков заняли стафилококки: как показывает современная статистика, пневмококки редко сейчас вызывают пневмонию, пневмония стала стафилококковой. То же произошло со многими другими инфекциями.

Классификация стафилококковых заболеваний Х. Х. Планельеса (Планельес, Харитонов, 1965) показывает, каких «успехов» достигли стафилококки, какую огромную биологическую территорию они уже заняли. Появились стафилококковые пневмонии, тонзиллиты, сепсисы, эндокардиты, менингиты, энтериты, колиты и т. д., и т. п. Борьба с такими заболеваниями и при податливой микрофлоре была для антибиотиков очень нелегкой, а сейчас она стала совершенно непосильной для них. Стафилококки настойчиво и упорно оккупируют территорию, которую очищают для них антибиотики и которая расширяется с каждым днем. Конца этому процессу не видно, остановить или хотя бы затормозить его с помощью антибиотиков невозможно, так как именно антибиотики его и создают. Не нужно быть пророком, чтобы предсказать, что при таком развитии событий в недалеком будущем станут стафилококковыми еще многие другие заболевания, к которым сейчас стафилококки не имеют никакого отношения.

Сказанное выше дает качественную характеристику положения. В связи с этим возникает вопрос, действительно ли растет число стафилококковых заболеваний или это увеличение только кажущееся, относительное, которое обращает на себя внимание на фоне вызванного антибиотиками снижения заболеваемости другими микробными заболеваниями. С введением в широкую практику антибиотиков и сульфаниламидов снизилась смертность от различных септических заболеваний и некоторых других. Но, констатируя этот факт, мы должны обратить внимание на одно очень важное обстоятельство. Снижение смертности при лечении антибиотиками не является абсолютным благом. В результате такого лечения возникают в огромном количестве хронические заболевания. Лечение острой пневмонии антибиотиками в 30—40% случаев приводит к переходу острого процесса в хроническую форму. Другим примером является острая дизентерия, которая еще чаще переходит в хроническую дизентерию либо в так называемый неспецифический колит, постдизентерийный колит и т. п. Можно привести ряд других примеров острых процессов, когда с помощью антибиотиков нельзя получить полного выздоровления и масса недолеченных больных все расширяется. Совершенно очевидно, что эти недолеченные больные являются легкой добычей всяких инфекций. Неуклонный рост контингента ослабленных людей объясняется, по моему мнению, несовершенством медицинской науки, отсутствием таких лекарственных средств, которые бы вылечивали больного, а не только спасали бы его от смерти. И если еще для спасения больного применяют малоэффективные и токсичные антибиотики потому, что им нет альтернативы, то необоснованно широкое применение сывороток и вакцин, часто не только не эффективных, но даже создающих предрасположение к данному заболеванию, ничем оправдать нельзя. Как правильно указывают В. Н. Бондарев, В. И. Покровский и А. А. Сумароков, множество заболеваний этиологически связано с профилактическими прививками. «Прививки оказывают многостороннее действие на различные физиологические функции организма (на функции нервной и гуморальной систем, на ферментативный и белковый обмен, свертывающую систему крови и т. д.) и обладают аллергизующим эффектом» (Бондарев и др., 1969 : 20). В результате прививок возникают кожные высыпания, отеки, анафилактический шок, менингоградикулоэнце-

фалиты и полиневриты. При ингаляционном способе введения вакцин появляются катары, бронхиты, бронхиолиты, при инъекционном — инфильтраты, холодные абсцессы и т. д. При любых способах введения вакцин существует угроза суперинфекций и генерализации процесса. Авторы логично заключают, что «возникла потребность пересмотра показаний и противопоказаний к активной иммунизации и упорядочение календаря прививок на основе глубокого и всестороннего клинико-экспериментального исследования» (там же). На возникновение аллергических состояний в результате терапии вакцинами, иммунными сыворотками и т. п. указывает также А. Д. Адо (1969).

Серо- и вакциноterapia, равно как и гормонотерапия, создают огромную армию легко ранимых, восприимчивых, с повышенной чувствительностью лиц, у которых любая патогенная флора, а стафилококки в особенности, находит для себя благоприятную почву. Эта масса физически неполноценных, недолеченных людей становится легкой жертвой не только новых инфекций, но и современной медицины с ее невероятным множеством методов и средств диагностики, профилактики и лечения, которые, очевидно, существуют для того, чтобы их применять «наиболее эффективным образом» (Чистович, 1969 : 14). Не буду останавливаться на том, насколько эффективно их применяют, это вопрос дискуссионный. Обратимся к недискуссионному парадоксу. Все эти новые средства направлены, очевидно, на оздоровление описанного выше людского контингента и в особенности на борьбу со стафилококками. К великому сожалению, применение этих разнообразных средств и методов связано с массой самых разнообразных инструментальных вмешательств — всевозможных инъекций, кожных проб, зондирований и т. п., что наносит больным опасные микротравмы. Такие нарушения целостности кожных покровов, число которых выражается огромными цифрами, растет с каждым годом и, конечно, открывает ворота стафилококкам, всегда находящимся на внешних покровах (Чистович, цит. соч., и мн. др.). Подобного рода «борьба» со стафилококками является одной из причин роста стафилококковых инфекций.

Другим, гораздо более важным парадоксальным фактором распространения патогенных стафилококков являются медицинские стационары. Они представляют собою инкубаторы, которые отбирают, выращивают и распространяют патогенные штаммы, в том числе вирулентных и устойчивых стафилококков. Как показывают исследования, проведенные в разных странах, смена у больного внестационарной стафилококковой флоры на стационарную является столь же закономерной и обычной после поступления больного в стационар, как и замена его домашнего костюма больничным халатом. Больные, обсемененные «внутрибольничными» резистентными, а часто полирезистентными штаммами стафилококков, покидая стационар, уносят их с собою. «Это парадоксальное положение, тесно связанное с прогрессом антибиотикотерапии, несомненно, является важнейшей причиной распространения „госпитализма“ — внутрибольничных стафилококковых инфекций, свивающих себе гнездо даже в таких больницах, которые по режиму и качеству лечебной помощи стоят на весьма высоком уровне» (Чистович, 1969 : 18). Как показывает статистика всех стран, увеличивается не только относительное, но и абсолютное число стафилококковых заболеваний. Одним из важных субъективных факторов, играющих в этом смысле отрицательную роль, является переоценка антибиотиков среди широких масс медицинских работников, даже самой высокой квалификации.

Ниже приведены факторы, способствующие нарастанию абсолютного и относительного числа стафилококковых заболеваний (по: Чистович, 1969 : 12).

Увеличение контингента лиц с пониженной сопротивляемостью.

Изменение способов больничного обследования и лечения, сопровождающееся нарастанием числа наносимых пациентам микротравм.

Появление полирезистентности стафилококков и естественный отбор среди них высоковирулентных рас.

Перегрузка лечебных учреждений; скученность больных, недостаток персонала.

Внутрибольничная циркуляция полирезистентных и высоковирулентных стафилококков. Наличие поддерживающего его носительства.

Переоценка защитной роли антибиотиков и связанные с нею упущения в системе обслуживания больных.

Неосмотрительное применение антибиотиков и химиотерапевтических препаратов для лечения различных заболеваний, приводящее к вытеснению нормальной микрофлоры тела, антагонистичной по отношению к стафилококкам.

«Распространение в больницах стафилококков, устойчивых к антибиотикам, является следствием широкого применения различного вида антибиотиков для лечения разных больных, в основном для борьбы с другими микроорганизмами, не имеющими отношения к стафилококкам. Следовательно, антибиотики следует применять лишь для борьбы с инфекциями, возбудители которых, как установлено, обладают чувствительностью к этим антибиотикам» (Стрептококковые и стафилококковые инфекции, 1968 : 482).

В доантибиотиковую эру существовал термин «сапрофитизация», который означает утрату микробом его патогенных свойств. Он применялся и к стафилококкам. Возможно, что в ту пору нередко могли возникать условия, которые способствовали утрате микробами их патогенных свойств, чем и объясняется появление этого термина, но в наше время, в эпоху интенсивного применения антибиотиков и всевозможных дезинфектантов, о сапрофитизации стафилококков, тем более в больничных учреждениях, не может быть и речи. Легко представить себе, что происходит со стафилококками, когда они попадают в обстановку стационара. Здесь все средства, которыми только располагает медицина, направлены на их скорейшее и полное уничтожение. Антибиотики, сульфаниламиды, всевозможные дезинфектанты, ультрафиолетовые лучи и прочее — вот среда, в которую попадают стафилококки. Возникает вопрос, какова же судьба стафилококков в этих особо неблагоприятных для них условиях, специально созданных человеком и никогда не встречающихся в обычных, внестационарных, условиях их существования? Практика показывает, что решительно во всех стационарных медицинских учреждениях присутствуют стафилококки, причем эти «внутрибольничные» стафилококки характеризуются устойчивостью ко всем средствам, направленным на их уничтожение, даже к сулеме. И это вполне естественно: в таких экстремальных биологических условиях происходит естественный отбор наиболее жизнеспособных штаммов. Стафилококки приобретают особую устойчивость, высокую вирулентность, часто полирезистентность. Из организма больного, где под влиянием лечения происходит отбор таких штаммов, они выделяются в громадном количестве в окружающую среду. Больные становятся активными распространителями высоковирулентных микробов, которые затем инфицируют других больных и обслуживающий медицинский персонал. Таким образом, в медицинских учреждениях образуется заколдованный круг. В организме больного и в окружающей его среде число устойчивых вирулентных стафилококков и некоторых других патогенных микробов постоянно растет под влиянием и воздействием антимикробных средств. Никакие самые энергичные методы борьбы, как показывает практика, не приводят



к удовлетворительной санации лечебных учреждений, больных и персонала. Ни одно медицинское учреждение даже самого высокого класса не может избавиться от резистентных и вирулентных стафилококков.

Новейшие методы исследования фаготипового состава стафилококков убедительно показали, что в подавляющем числе случаев внутрибольничные стафилококковые инфекции имеют не эндогенное происхождение, как это было раньше, а экзогенное, т. е. возникают от заражения извне. Этот чрезвычайно важный факт со всей очевидностью указывает на то, что современные средства оздоровления среды, в которой мы живем, недостаточны. Для этого нужны нетоксичные антисептики очень широкого спектра действия, с помощью которых можно было бы эффективно лечить больных, страдающих открытыми гнойными процессами, а также санировать носителей. Как те, так и другие выделяют во внешнюю среду огромное количество вирулентных стафилококков.

Интересно, что число пищевых интоксикаций стафилококкового происхождения за последние десятилетия значительно возросло. Особенно тяжело протекают стафилококковые энтероколиты на фоне общего ослабления организма, лекарственного дисбактериоза с возобладанием стафилококков благодаря экзогенному или эндогенному инфицированию. «Наряду с типичными стафилококковыми инфекциями и пищевыми интоксикациями существуют и комбинированные инфекционно-токсические процессы, при которых действующим началом микробов является энтеротоксин» (Чистович, 1969 : 23). Совершенно очевидно, что при всех описанных патологических состояниях, как при пищевых интоксикациях, так и при энтероколитах, действенная лечебная помощь должна быть направлена прежде всего на уничтожение стафилококков как первопричину патологического процесса.

Особую опасность представляют стафилококковые инфекции в родо-вспомогательных учреждениях. Они наблюдались там и раньше, наблюдались всегда, но «никогда они не принимали характера такого бедствия, какое поражает сейчас время от времени даже весьма благоустроенные родильные дома в городах и сельских местностях» (Чистович, 1969 : 24). Как известно, от стафилококковых заболеваний гибнет сейчас гораздо больше детей, особенно новорожденных, чем от дизентерии и дифтерии, вместе взятых. Как во всех больничных учреждениях, с момента поступления в родильный дом и вплоть до выписки происходит процесс смены обычной, сравнительно безобидной флоры роженицы на «внутрибольничную». В результате значительное большинство родильниц превращается в носителей патогенных вирулентных антибиотикоустойчивых стафилококков. Не лучше судьба новорожденных. Уже в первые часы жизни начинается обильное обсеменение их кожи и слизистых оболочек патогенными стафилококками. Ко 2—4-му дням жизни подавляющее большинство новорожденных, а к 7—10-му дням практически все они являются носителями патогенных стафилококков.

Фаготипизация стафилококков, выделяемых от детей, из различных предметов, их окружающих, с рук персонала и с их дыхательной системы, с родовых путей, рук, молочных желез, носоглотки матерей и т. д., позволила установить неожиданный факт. Наименьшее значение — не выше 5—14% — имеет заражение от матерей! Все исследователи, применяющие современные точные методы микробиологического и эпидемиологического анализов, обнаруживают различие в характеристике стафилококков, выделяемых от новорожденных, и тех, которые выделяются от матерей в период родов и в первые дни после них. «Прослеживая изменения стафилококкового пейзажа организма родильниц и новорожденных во времени, целый ряд исследователей мог убедиться в том, что не матери заражают своих детей, а, наоборот, дети, ставшие носителями,

инфицируют своих матерей при кормлении. Многократно удавалось проследивать такой перенос патогенных стафилококков из дыхательных путей ребенка на... сосок матери, следствием которого иногда является развитие мастита. В то же время в дыхательных путях и на коже матерей нередко сохранялась внебольничная флора, отличающаяся по фаготипам и чувствительности к антибиотикам от высеваемой из гноя» (Чистович, 1969 : 27). «Если инфицирование от матерей является редким, то в абсолютном большинстве случаев удается достоверно доказать тождество стафилококковой флоры, обсеменяющей новорожденных, с теми микробами, которые содержатся в дыхательном аппарате и на руках персонала родильных домов. Поэтому не подлежит сомнению тот факт, что именно медицинские работники — носители первично заражают значительную часть детей, которых они обслуживают» (там же : 28). Стафилококковые инфекции, возникающие у новорожденных, чрезвычайно разнообразны. Это — воспалительные реакции кожи при мелких травмах, везикуло-пустулезные поражения кожи и слизистых оболочек, пузырчатка новорожденных, конъюнктивиты, назофарингиты, панариции, фурункулы, абсцессы, флегмоны, лимфангоиты и лимфадениты, маститы, отиты, пневмонии, плевриты, пиелиты и пиелонефриты, энтериты и энтероколиты, перитониты, остеомиелиты, артриты, сепсис — пупочный, дерматогенный, и т. д. У матерей наблюдаются стафилококковые пиодермии, серозные и гнойные маститы, эндометриты, послеродовый сепсис.

Роль повреждения сосков в качестве ворот инфекции ни раньше, ни теперь не подвергалась сомнению. Однако до недавнего времени полагали, что естественным путем передачи инфекции являлся переход ее с дыхательных путей матери на трещины сосков. В настоящее время широкими и точными исследованиями с применением новейших микробиологических методов установлено, что при стафилококковом заражении сосков они обсеменяются микробами, населяющими дыхательные пути детей. Таким образом, и здесь первичным источником инфекции является персонал родильных домов. Все остальные стафилококковые заболевания женщин, включая послеродовый сепсис, того же происхождения. Широкое применение антибиотиков и сульфаниламидов усугубляет положение.

Все изложенное указывает на исключительную сложность борьбы со стафилококковыми инфекциями в родильных домах. В качестве подтверждения этого можно привести следующий факт. В книге Г. Н. Чистовича (1969) одно только перечисление профилактических мероприятий против распространения стафилококковых инфекций среди новорожденных и родильниц занимает 9 страниц! Здесь нет ни возможности, ни надобности перечислять эти бесконечные мероприятия, а тем более давать им критическую оценку. Я хочу только подчеркнуть, сколько неуспынного внимания и постоянного тяжелого труда медицинского персонала необходимо, чтобы поддерживать это неустойчивое, шаткое равновесие в постоянной борьбе со стафилококками. И все эти тяжелые усилия не создают никогда ни малейшей уверенности в успехе, не дают никакой его гарантии — тяжелая и опасная вспышка инфекции возможна в любой момент даже в родильных домах самого высокого класса.

В стационарах хирургического профиля стафилококковые инфекции за последние 20 лет неумолимо прогрессируют, точно так же, как и в родильных домах. «... Внутрибольничные инфекции стали настоящим бичом для многих медицинских учреждений и „стафилококковый госпитализм“ заставляет подчас вспоминать об обстановке, в которой около ста лет тому назад работали Н. И. Пирогов и И. Земмельвейс» (Чистович, 1969 : 65). Это и не удивительно, поскольку статистика показывает, что на долю учреждений хирургического профиля приходится до 80% стафилококковых «внутрибольничных» инфекций (Cohen et al., 1962).

Специфические особенности работы этих учреждений делают борьбу со стафилококковыми инфекциями в них еще более трудной, чем в родильных домах. В то время как в родильные отделения поступают, как правило, женщины в общем здоровые и с «нормальной» флорой, в другие учреждения хирургического профиля поступают больные, которые уже в момент госпитализации несут с собой патогенных стафилококков в неизмеримых количествах: это больные со всевозможными гнойно-воспалительными процессами стафилококкового происхождения, инфицированными травмами, термическими ожогами, трофическими язвами и т. п. Таким образом в хирургические, гинекологические, ожоговые, ЛОР-отделения и прочие — широким, не прекращающимся ни на один день потоком в гигантских количествах поступают патогенные стафилококки. Контингенты пораженных стафилококками лиц, поступающих в хирургические стационары, по ряду причин особо предрасположены к инфицированию любыми микробами и в особенности стафилококками. Сюда относятся больные, ослабленные основными, часто тяжелыми заболеваниями: длительными воспалительными процессами, массивными кровопотерями, шокowymi состояниями, травмами, особенно осложненными, и т. п.; затем больные с тяжелыми послеоперационными состояниями после хирургических вмешательств на жизненно важных органах — сердце, легких, крупных сосудах и т. п. Неблагоприятное влияние, снижающее устойчивость к инфекциям, оказывают также те консервативные методы лечения и средства, которые широко применяются хирургами — антибиотики, стероидные гормоны, рентгено- и радиотерапия и многое другое.

Медицинский персонал — врачи, сестры, санитарки, призванные вести борьбу со стафилококковыми инфекциями, сами совершенно закономерно становятся пожизненными, вечными носителями стафилококков, причем очень часто в виде их вирулентных и полирезистентных ко всем применяемым препаратам форм. Иначе и не может быть. При самом идеальном отношении к делу, самом тщательном и педантичном соблюдении бесчисленных правил и мероприятий по борьбе с «внутрибольничной» стафилококковой и остальной пиогенной флорой уберечься от инфицирования кожи, дыхательных путей и т. д. совершенно невозможно. Перечисление мероприятий по борьбе с «внутрибольничными» стафилококковыми инфекциями в хирургических отделениях в книге Г. Н. Чистовича занимает более 7 страниц. Совсем немного нужно добавить, чтобы получилась исчерпывающая инструкция по обслуживанию чумного стационара. И тем не менее вся эта профилактика стафилококковых инфекций оказывается малоэффективной. Прямые количественные исследования (Hare, Cooke, 1961, и мн. др.) показали сплошное обсеменение патогенными стафилококками всей обстановки, окружающей больного в хирургическом стационаре. Неудивительно, что вторичные стафилококковые заболевания так многочисленны и разнообразны (Чистович, 1969 : 69).

#### Первичные заболевания

Гнойно-воспалительные и септические процессы, возникающие во внебольничных условиях.  
Пиодермии.  
Ангины.

#### Вторичные заболевания

Послеоперационные инфекции ран.  
Послеоперационные и гипостатические пневмонии.  
Послеоперационные катары дыхательных путей.  
Послеоперационные паротиты.  
Абсцессы, флегмоны.  
Инфекции пролежней.  
Пиодермии, блефариты.  
Псевдомембранозные энтероколиты.  
Ангины.  
Септические и септикопиемические процессы.  
Дисбактериозы при длительном применении антибиотиков.

Вторичные стафилококковые заболевания представляют очень тяжелые формы инфекции, тем более, что надежных средств их лечения до настоящего времени не существует. Несмотря на то что эти заболевания привлекают к себе огромное внимание исследователей и, казалось бы, достаточно хорошо изучены, нет единого мнения относительно источников рассеивания патогенных стафилококков, обсеменения и инфицирования больных. Одни исследователи считают виновниками больных, подчеркивая роль массивных резервуаров инфекта в виде гнойных ран, инфицированных пролежней, трофических язв и т. п., другие ссылаются на вспышки стафилококковых инфекций, источником которых несомненно был медицинский персонал. Разногласия на эту тему носят в известном смысле академический характер. Радикальное решение проблемы требует полного уничтожения всех стафилококков, откуда бы они ни происходили и где бы ни находились. Но для этого нужны совсем другие антисептические средства, а не те, какие медицина применяет в настоящее время.

Вся история борьбы со стафилококками не оставляет ни малейших сомнений в том, что с помощью всех ныне применяемых средств нет и не может быть надежды на решение проблемы. Радикальное решение ее возможно только путем широчайшего применения иодполимеров — иодиола, амилоиодина и иодполивинилпирролидона.

## Глава IX

### АМИЛОИОДИН (ИОДИСТЫЙ КРАХМАЛ)

Исследования антибактериального, противовирусного и антимикотического эффекта различных соединений иода с крахмалом и его компонентами были начаты по моему предложению в разных институтах в 1956 г.

Антибактериальное действие иодистого крахмала начали изучать в больнице им. С. П. Боткина в Ленинграде. М. А. Рапопорт исследовала действие амилоиодина (иодистого крахмала) главным образом на бактериях кишечной группы: *Eberthella typhi abdominalis*, *Salmonella paratyphi A*, *S. paratyphi B*, *Shigella dysenteriae Flexner*, *Sh. dysenteriae Sonne*. Даже в 10—40-кратных разведениях препарата, применявшегося для лечения больных и содержавшего 1 г кристаллического иода в 100 мл раствора амилоиодина, наблюдали быструю гибель этих бактерий. \*

В 1957 г. в Ленинградском институте антибиотиков А. И. Дроздовым были проведены испытания активности амилоиодина *in vitro* по отношению к некоторым видам дрожжевых, дрожжеподобных грибов и дерматофитов. Действие препарата было исследовано в той же прописи, которая была предложена мною для лечения больных дизентерией: *tincturae iodi* 5%-й 2.0—3.0; *amylī tritici* 10.0; *sacchari albi* 10.0; *acidi citrici* 0.4; *aquae destillatae* 200.0. В другой модификации коллоидный крахмал был заменен растворимым (амилодекстрином) в тех же весовых количествах. Разведения препаратов готовили на физиологическом растворе, который служил и контролем, в объеме 1 мл. В каждое разведение вносили по 500 тыс. дрожжевых тест-организмов или грибковых элементов. Посевы из соответствующих разведений препаратов производили по секторам в чашки Петри с сусло-агаром. Учет результатов производили через 5 суток роста при 37° в случае дрожжевых и дрожжеподобных тестов и через 10 — для дерматофитов. В качестве тест-организмов были взяты *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trychophyton gypsum*,

*T. crateriforme*, *Microsporon lanosum*, *Epidermophyton K.-W.* Испытания показали, что при разведении препарата в 20 раз, т. е. в концентрациях кристаллического иода, составлявших 18—20 мкг/мл, все тест-организмы, за исключением *Candida krusei*, погибали уже при получасовой экспозиции. *C. krusei* оказалась несколько устойчивее: она погибала через 6 часов. Контроль давал за это же время пышный рост этого микроорганизма (Мохнач, 1962а).

В 1958 г. также по моему предложению на Кафедре микробиологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института под руководством Л. В. Борисова были проведены исследования действия иодистого крахмала, иодамилозы и иодамилопектина по отношению к ряду патогенных микробов, а в Отделе спорных растений Ботанического института им. В. Л. Комарова под руководством М. А. Литвинова — по отношению к сапрофитам (Мохнач, Литвинов и др., 1960). Растворы исследованных иодполимеров готовили действием рассчитанного количества иода-иодида калия на 0.2—1%-е растворы полимеров. Концентрация молекулярного иода в различных растворах варьировала от 0.027 до 0.1%. Концентрация иодполисахарида составляла ~1%. При изучении антибактериального эффекта исходные растворы разводили физиологическим раствором. К каждому разведению иодполисахарида добавляли взвесь бактерий в физиологическом растворе в количестве 5 млн клеток, приготовленную на суточной агаровой культуре испытуемого штамма. После 15-минутной экспозиции из каждого разведения производили высев на мясо-пептонный агар в чашки Петри. О результатах судили через сутки по отсутствию роста бактерий, что указывало на полную бактерицидную активность раствора иодполимера. Наличие отдельных колоний испытуемых бактерий при сплошном росте в контрольных посевах говорило о частичной активности препарата. Опыты показали, что все иодполисахариды обладают высокой антимикробной активностью. Как видно из табл. 9, наибольшим эффектом обладает иодамилоза.<sup>1</sup> Замечательно, что ее антимикробное действие значительно превосходит действие растворов полииодида и иодида калия с одинаковым содержанием молекулярного иода. Этот парадоксальный факт заслуживает особого внимания. Ведь исследованные нами полисахариды сами по себе не только не обладают никакими антимикробными свойствами, но, напротив, являются питательными веществами для микробов. И тем не менее прибавление этого «питательного вещества» к раствору иода-иодида повышает его антимикробный эффект. Наименьшая бактерицидная концентрация иода по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Bacterium coli* в иоде-иодиде 16, в иодамилозе — 2 мкг/мл.

При взаимодействии растворов иода и крахмала (амилодекстрина) в соответствующих концентрациях спектр полученного раствора резко отличается от спектра компонентов: исчезает  $\lambda_{\text{ж}}$  460 нм, соответствующий  $\text{p} \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( $\text{I}^+ \dots \text{I}^-$ ), и  $\lambda_{\text{ж}}$  290 нм ( $\text{I}_3^-$ ), а полоса с  $\lambda_{\text{ж}}$  350 нм, принадлежащая оксианиону  $\text{IO}^-$ , дает огромный рост. Именно этот оксианион иода, заключающий иод в состоянии окисления  $1+$ , и обуславливает, по моему мнению, высокий антибактериальный эффект иодистого крахмала. Антибактериальным действием обладает и самый иодкрахмальным комплекс, который характеризуется в спектре мощной полосой поглощения с  $\lambda_{\text{ж}}$  ~ 600 нм и, как показали мои исследования, заключающий иод в положительно одновалентной форме.

<sup>1</sup> Работа под названием «Иодамилоза, как антимикробный препарат» внесена Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР в книгу Государственной регистрации за № 16397 с приоритетом 31 X 1959.

Т а б л и ц а   9  
Антибактериальный спектр воднополисахаридов

Тест-микроб	Концентрация иода, при которой наблюдается полное отсутствие роста микроба (мкг/мл)		
	иодкрахмал	иодамилоза	иодамилопектин
<i>Staphylococcus aureus</i> . . . . .	3—10	2—5.4	10
<i>Streptococcus haemolyticus</i> . . . . .	5—10	2.6	—
<i>Bacterium coli commune</i> . . . . .	10	1.4—2.7	10
<i>B. coli</i> (энтеропатогенные штаммы 0-26, 0-111)	10—20	2.7	—
<i>Eberthella typhi abdominalis</i> . . . . .	10	2.7	—
<i>Shigella dysenteriae</i> Sonne . . . . .	20	5.4	—
<i>Sh. dysenteriae</i> Flexner . . . . .	10	5.4	—
<i>Bacterium pyocyaneum</i> . . . . .	10	—	—
<i>Proteus vulgaris</i> . . . . .	10	10.8	—
<i>Bacillus mycoides</i> . . . . .	10	1.4	—
<i>B. mesentericus</i> . . . . .	10	—	—

В 1942 г., работая на Крайнем Севере в условиях, полностью исключавших возможность ознакомления с нашей и зарубежной литературой, я вновь открыл (в 8-й раз!) антибактериальные свойства иодистого крахмала и применил его, как я полагал, впервые, при бактериальной дизентерии путем перорального введения. Такой метод применения иодистого крахмала сразу дал возможность обнаружить неоспоримое преимущество иода, находящегося в растворе в присутствии высокополимера, по сравнению с обычными препаратами иода в виде спиртовых, водных или глицериновых растворов.

Впервые пероральное применение иодистого крахмала при лечении кишечных инфекций (дизентерии) было предложено русским врачом И. С. Колбасенко, который был седьмым «первооткрывателем» антисептических свойств этого препарата. Метод получения иодистого крахмала, предложенный Колбасенко, заключался в следующем: «одна весовая часть металлического иода или 10 частей *Tinct. iodi* разбавляются крепким спиртом или эфиром в таком количестве, чтобы полученная жидкость могла образовать с 30—60 частями картофельного или иного крахмала равномерно перемешанную густую кашицу, которую расстилают на тарелке и дают спирту или эфиру улетучиться, геср. высохнуть. Полученная масса легко, даже без растирания рассыпается в порошок» (Колбасенко, 1904 : 551). Этот порошок Колбасенко применял вместе с касторовым маслом (чтобы предохранить иодистый крахмал от разложения), содействуя его поступлению в толстый кишечник, где он, по мнению автора метода, разлагался с выделением свободного иода. Однако для достижения более полного лечебного эффекта необходимы были еще крахмальные клизмы с иодом и свечи с ихтиолом, опиум и т. д. И все же, заключает И. С. Колбасенко, «описываемый здесь способ лечения, как и все другие наши лечебные приемы, является вполне действительным в случаях средних и легких (таких большинство), в случаях же тяжелых и запущенных, к сожалению, и предлагаемый способ лечения наичаще оказывается бесполезным» (Колбасенко, 1904 : 550).

Многу иодистый крахмал вначале был применен у больных с явно выраженной клинической картиной д и з е н т е р и и, как правило, на фоне общей дистрофии. Типичные жалобы: общая слабость, недомогание, боли в животе, частый стул, иногда ложные позывы. Типичные симптомы: выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых, исху-

дание. Язык обложен. Живот втянут, болезнен при пальпации, чаще слева. Сигмовидная кишка обычно наощупь плотна, при пальпации болезненна. Стул учащен — 5—15, а то и более раз в сутки с примесью слизи, чаще со слизью и кровью. Иодистый крахмал я применял в виде порошка или коллоидного раствора в таком количестве, чтобы суточная доза препарата содержала около 0.5 г кристаллического иода. Эту дозу распределяли на 5—6 разовых приемов. У большинства больных полная нормализация стула наступала в ближайшие 1—5 дней, у остальных — в течение 6—15, редко дольше. За период 1942—1955 гг. число больных, леченных иодистым крахмалом, превысило 1000 чел. Летальные исходы — исключительно тяжелые формы заболевания у больных с очень запоздалой госпитализацией — единичны.

В дальнейшем лечебное действие иодистого крахмала при дизентерии и других заболеваниях было исследовано и подтверждено в ряде ленинградских клиник. Приведу вкратце данные о применении иодистого крахмала, или амилоиодина (как я его назвал), при дизентерии, полученные в июле—октябре 1956 г. в Клинике инфекционных болезней Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института под руководством В. В. Космачевского (Мохнач, 1959). Препарат, применявшийся перорально, приготавливали в аптеке в следующей прописи, предложенной автором: T-rae iodi 5%-й 2.0—3.0; amyli tritici 10.0; sacchari albi 10.0; acidi citrici 0.4; aquae destillatae 200.0 MDS по 100.0 на прием per os — 5 раз в день. Так как иодистый крахмал в щелочной среде разлагается и инактивируется, я считал нужным прибавлять лимонную кислоту, которая вместе с сахаром улучшает вкусовые качества иодистого крахмала. Такой препарат очень устойчив: он может храниться в закрытом сосуде при комнатной температуре в течение многих месяцев, не теряя своих лечебных свойств.

Группа леченных иодистым крахмалом состояла из 101 больного. Из них 76 имели острую форму дизентерии, 5 — обострение хронической формы, 8 — колит и 10 — энтерит невыясненной этиологии, 2 — паратифозный энтероколит Бреслау. Бактериологически диагноз был подтвержден у 60 больных. Микробы группы Флекснера обнаружены у 45 больных, Зонне — у 13, Шмитц-Штуцера — у 2. По срокам поступления в больницу дизентерийные больные распределялись следующим образом: 42.5% поступили в 1—3-й день болезни, 21.3 — на 4—6-й, 36.2% — на 7-й день и в более поздние сроки. Лечение иодистым крахмалом начато в 28% случаев на 1—3-й день болезни, у 13.3% — на 4—6-й и у 58.7% — на 7-й день и позднее, что объяснялось не только поздней госпитализацией, но и наличием группы больных, долго и безрезультатно леченных антибиотиками и сульфаниламидами, а затем переведенных на лечение иодистым крахмалом.

Вскоре после начала лечения амилоиодином у больных наблюдалось улучшение общего самочувствия, урежение стула, уменьшение болей в животе. Температура у 32 больных из 33 температуривших снизилась до нормы в течение первых суток от начала лечения. Полная нормализация стула у 60% больных наступила в первые 1—5 дней после начала лечения, у остальных — на 6—12-й день, у 2 больных нормализация стула не наступила до 20-го дня болезни. Репарация слизистой при лечении амилоиодином наступала в течение 1—3 недель, причем у 36% больных к 21-му дню еще имелись остаточные явления. На курс лечения больного острой дизентерией расходовали в среднем 7.4 суточной дозы (суточная доза равна 500 г препарата в приведенной выше прописи). Средняя продолжительность пребывания на больничной койке больных, леченных иодистым крахмалом, была несколько ниже, чем при лечении антибиотиками и сульфаниламидами (13.4 и 15.8 дней соответственно). У большинства больных

бактериальное очищение кишечника наступало в течение первых 5 дней от начала лечения, у остальных — 10 дней. Летальных исходов не было.

За период с июля 1956 по апрель 1957 г. среди больных, леченных амилоидином, не было ни одного случая повторного обращения в больницу. Во время лечения у 5 больных было отмечено появление сыпи на коже, быстро исчезавшей без прекращения лечения. Никаких других побочных явлений отмечено не было (Мохнач, 1959).

Для иллюстрации результатов применения иодистого крахмала при дизентерии приводим выписки из историй болезни.

Больной П., 41 года, поступил в клинику 8 IX 1956 на 6-й день болезни. Стул жидкий со слизью. Сигмовидная кишка спастически сокращена. При ректороманоскопии 10 IX обнаружены явления эрозивно-геморрагического проктосигмоидита (эрозии, кровоточащие сосуды, кровоточащие трещинки). Бактериологический диагноз подтвержден 9 и 10 IX выделением из кала палочек Зонне. Проведено лечение амилоидином (всего 10.8 суточных доз). Стул нормализовался на 6-й день лечения. Посев кала на 5-й день лечения дал отрицательный результат. При ректороманоскопии на 10-й день лечения наблюдались остаточные явления (гиперемия, немного слизи). Выписан 22 X 1956 после повторно отрицательных посевов кала.

Больной С., 33 лет, поступил в клинику 3 VII 1956. С 3 по 24 VII получил: фталазола 52 г, синтомицина 15 г, стрептомицина 1 млн ед., пенициллина 1.2 млн ед. 24 VII стул кашицеобразный со слизью и кровью, при посеве кала выделена чистая культура дизентерийной палочки Флекснера. С 25 VII назначен амилоидин (всего дано 7.8 суточных доз). На 3-й день после начала лечения амилоидином стул оформленный, без всяких патологических примесей, 27 VII в посеве незначительное количество колоний. 2, 5, 8 и 10 VIII посевы кала дали отрицательный результат. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Мои клинические наблюдения, а также данные наблюдений в больнице им. С. П. Боткина в Ленинграде по лечению сальмонеллезов (в общей сложности 178 больных) позволяют сделать заключение, что иодистый крахмал при пероральном применении практически нетоксичен.

В Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова на Кафедре офтальмологии О. А. Джалиашвили и Н. В. Плошинская впервые применили амилоидин для санации конъюнктивального мешка (Джалиашвили, Плошинская, 1962). Вопрос о микробной флоре конъюнктивального мешка очень важен, потому что при операциях со вскрытием глазного яблока возникает угроза проникновения в полость глаза микроорганизмов из конъюнктивального мешка. В настоящее время в офтальмологии считается общепризнанным, что на здоровой конъюнктиве могут постоянно находиться белый и золотистый стафилококки, пневмококки, другие кокки: бациллы ксероза, сарцины и др. Совершенно ясно, что вся эта разнообразная патогенная флора конъюнктивального мешка создает большие трудности при его стерилизации. Об этом говорит уже тот факт, что с этой целью применяли множество различных антисептиков и антибиотиков и тем не менее задачу пока нельзя считать решенной. В разное время в качестве дезинфектантов предлагали карболовую, салициловую и борную кислоты, цианистую ртуть, сулему, колларгол, оптохин, альбucid, пенициллин, аспирин, синтомицин, левомецетин и многое другое.

О. А. Джалиашвили и Н. В. Плошинская исследовали предварительно действие амилоидина на микробную флору конъюнктивального мешка *in vitro*. Раствор амилоидина имел следующий состав: иод кристаллический 0.1, иодистый калий 0.3, крахмал растворимый (амилодекстрин) 1.0, дистиллированная вода 100.0. Объектами исследования были золотистый стафилококк, белый стафилококк, пневмококк, палочка Моракс-Аксенфельда и смесь микробной культуры пневмококка и белого стафилококка. Контрольный посев взвеси упомянутых культур, содержащих 5 млн микробных тел в 1 мл, давал на агаровой пластинке сплошной рост. После 15-минутного воздействия раствора иодистого крахмала в разведении 1 : 10



роста микробов не было получено ни в одном случае. Такие результаты позволили начать применение препарата у больных с клинически неизменной конъюнктивой, поступившими в клинику для оперативного вмешательства со вскрытием глазного яблока.

Всего было обследовано 69 глаз у 52 больных по следующей методике. При поступлении больных в стационар у них производили бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого конъюнктивального мешка. После этого назначали раствор иодистого крахмала по 1—2 капли 2—3 раза в день. Закапывание амилоиодина не оказывало никакого раздражающего действия на слизистую оболочку глаз, больные его хорошо переносили. На следующий день, до утреннего туалета, производили повторное взятие материала из конъюнктивального мешка для бактериологического исследования. Ежедневные контрольные посевы и закапывание иодистого крахмала проводили до двукратного получения отрицательного результата бактериологического анализа. Микробной флоры конъюнктивального мешка более чем в половине случаев не обнаруживали уже на следующий день. Через двое суток после начала применения амилоиодина микробной флоры уже не обнаруживали в подавляющем большинстве случаев (в 63 из 69). Только в 2 случаях из 69 исчезновение флоры из конъюнктивального мешка было отмечено в сроки, превышающие трое суток.

«Полученные данные позволяют рекомендовать применение иодкрахмала для санации конъюнктивального мешка перед операциями со вскрытием глазного яблока» (Джалиашвили, Плошинская, 1962).

На Кафедре акушерства и гинекологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова группа клиницистов — Е. Т. Васильева, М. В. Крачковская, Н. В. Смирнова и Г. Г. Хечинашвили в сотрудничестве с автором впервые применили амилоиодин для профилактики офтальмобленнорей у новорожденных детей.

Как известно, в настоящее время для профилактики офтальмобленнорей применяются ряд медикаментозных средств, но даже лучшие из них, которые получили широкое распространение, обладают большими недостатками. Наиболее распространено закапывание в глаза новорожденным 2%-го раствора азотнокислого серебра. Этот раствор, по литературным данным (Бубличенко, 1912; Меньшуткин, 1940, и мн. др.) в 50—80% случаев вызывает выраженную воспалительную реакцию со стороны конъюнктивы, так называемый «серебряный катар». Кроме того, даже при употреблении свежеприготовленного 2%-го раствора азотнокислого серебра, согласно литературным данным, все же бывают случаи заболевания офтальмобленнореей (Фишман, Глезер, 1940; Гузиков, 1940). Приготовление и применение растворов азотнокислого серебра требует исключительного внимания и осторожности. Пригоден только свежеприготовленный раствор, так как при хранении более суток изменяется его химический состав и теряются антимикробные свойства. Случайное ошибочное применение растворов более высокой концентрации вызывает тяжелые повреждения глаз вплоть до полной потери зрения. То, что препарат с такими дефектами широко применяется, свидетельствует, конечно, о явном неблагополучии в этой области.

С появлением антибиотиков их стали, разумеется, широко применять и для профилактики офтальмобленнорей. Однако антибиотики оказались еще менее пригодными для этой цели, чем антисептики (азотнокислое серебро, риванол и т. п.) Растворы антибиотиков нужно применять только свежеприготовленными, так как при стоянии они теряют антибактериальные свойства. К тому же появление устойчивых штаммов микробов не дает гарантии в предупреждении гонобленнорей с помощью антибиотиков.

По самой сути дела здесь требуется быстрый, сильный и точный эффект. Таким эффектом антибиотики обладают не всегда. Вот почему, несмотря на все недостатки антисептиков, им часто отдают предпочтение перед антибиотиками.

Прежде чем начать применение амилоиодина (иодистого крахмала) для профилактики гонобленнореи у новорожденных, авторы обратились в Государственный контрольный институт медицинских и биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича (Москва) с просьбой проверить антибактериальные свойства иодистого крахмала по отношению к гонококку Нейссера. Научные сотрудники этого института Н. С. Акатова и Н. М. Хромова в феврале 1961 г. в эксперименте *in vitro* установили, что иодистый крахмал как в виде обычно применяемого раствора (иода кристаллического 0.1 г, иодистого калия 0.3, крахмала растворимого 0.9, воды до 100 мл), так и при разведениях последнего в отношении 1 : 5 и экспозиции в 1 мин. обладает высокими бактерицидными свойствами по отношению к гонококку Нейссера (Васильева и др., 1967).

Клинические испытания амилоиодина как средства профилактики гонобленнореи производили на двух клинических базах Кафедры акушерства и гинекологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Как показали предварительные наблюдения, закапывание в глаза раствора обычной концентрации, условно называвшейся нами 1 %-й, вызывало иногда у некоторых детей нерезко выраженные и быстро проходящие явления раздражения конъюнктивы. Во избежание этого решено было снизить концентрацию кристаллического иода до 0.085 %. Конечно, этот раствор был высокоактивным, так как полной активностью, как упомянуто выше, обладал даже 0.02 %-й раствор амилоиодина.

Авторами была разработана следующая методика применения препарата. Тотчас после рождения ребенка пипеткой в конъюнктивальные мешки (а девочкам во избежание инфекции гениталий и в половую щель) закапывали 0.85 %-й раствор амилоиодина. Глаза ребенка предварительно протирали сухим стерильным тампоном. После перевода ребенка в детское отделение, через час-два после рождения, производили повторное закапывание препарата. Иодистый крахмал был применен у 4500 новорожденных детей. Ни одного случая заболевания офтальмобленнореей среди этих детей не было. Необходимо подчеркнуть, что 10 матерей, детям которых закапывали в глаза раствор иодистого крахмала, в прошлом болели гонореей. В первые дни послеродового периода у этих женщин была диагностирована гонорея при бактериологическом исследовании мазков, взятых из уретры и шеечного канала. При этом профилактику офтальмобленнореи у их детей проводили так же, как и у всех остальных.

Для иллюстрации приводим выписку из истории родов гражданки Ч., 28 лет, поступившей в стационар 26 II 1965 с начавшейся родовой деятельностью при беременности 36—37 недель. В 1961 г. болела воспалением придатков матки, лечилась амбулаторно. Венерические заболевания у себя отрицает. Клинических проявлений острой гонореи за время наблюдения в женской консультации и во время пребывания в стационаре не было отмечено. 27 II 1965 родился живой недоношенный мальчик без дефектов развития. На 3-й день послеродового периода взяты мазки из уретры и шеечного канала, при бактериологическом исследовании которых обнаружены гонококки Нейссера. Родильница была подвергнута лечению антибиотиками и сульфаниламидами. Новорожденному с целью профилактики офтальмобленнореи по обычной методике произведено двукратное закапывание раствора иодистого крахмала в оба глаза. За время пребывания в стационаре у ребенка не наблюдали каких-либо изменений как в общем состоянии, так и со стороны слизистой оболочки глаз. Мать и ребенок выписаны на 9-й день после родов в удовлетворительном состоянии (Васильева и др., 1967).

Е. Т. Васильева, М. В. Крачковская, Н. В. Смирнова и Г. Г. Хечинашвили дали такую общую оценку иодистому крахмалу: «0.85 %-й раствор

иодистого крахмала является эффективным и нетоксичным препаратом для профилактики офтальмобленнореи у новорожденных. Препарат составлен из простых, дешевых и доступных ингредиентов, метод изготовления его очень прост. Раствор иодистого крахмала сохраняет свои бактерицидные свойства при длительном хранении в обычных условиях. Раствор иодистого крахмала обладает рядом преимуществ по сравнению с другими препаратами, применяющимися для профилактики офтальмобленнореи (раствор азотнокислого серебра, антибиотики и др.), что позволяет рекомендовать его для широкого практического применения, особенно в условиях сельской местности» (Васильева и др., 1967 : 144).

Положительные результаты применения иодистого крахмала для профилактики офтальмобленнореи, полученные Кафедрой акушерства и гинекологии 1-го ЛМИ, дали возможность в ряде крупных родильных домов Ленинграда применить с этой целью не только амилоидин, но и иодиол. Число новорожденных детей, у которых была проведена профилактика офтальмобленнореи с помощью иодполимеров, превысило 15 тыс. чел. К великому сожалению, в двух случаях наблюдали развитие специфического воспалительного процесса, легко и быстро, впрочем, ликвидированного и не оставившего никаких нежелательных последствий. При каких обстоятельствах возникли эти два случая, что было причиной — точно не установлено. Возможно, что безупречные результаты применения иодполимеров как дезинфектантов (ведь было санировано 30 тысяч глаз!), начало создавать уже некоторую излишнюю уверенность в том, что и при не очень тщательной обработке глаза препарат возымеет свое действие. Возможно, у матерей с выраженной гонореей гениталий необходимо особо тщательно их санировать теми же иодполимерами, я, по крайней мере, в этом абсолютно убежден. И уж, конечно, необходимо требовать от персонала величайшего внимания, тщательности и аккуратности при профилактике офтальмобленнореи. Необходимо всему персоналу отдавать себе ясный отчет в том, что потеря зрения у ребенка не имеет никогда никакого оправдания.

Как бы то ни было, Ленинградский городской отдел здравоохранения запретил применение иодполимеров для профилактики офтальмобленнореи. Врачи-специалисты родильных домов выражали по этому поводу решительный протест, указывая, что при профилактике азотнокислым серебром по методу Креде «проскоки» гонококков наблюдали чаще, а тем не менее метод не был запрещен. Однако никакие убеждения не помогли и нелогичный приказ пока остается в силе.

«Эффективность иодкрахмала в комплексной терапии острых стоматитов у детей» — под таким заглавием Ю. А. Сосновский, Г. В. Гасюк и Р. П. Гайдукова опубликовали работу (1968), выполненную в 12-м больнично-поликлиническом объединении Волгограда и на Кафедре терапевтической стоматологии Волгоградского медицинского института. Лечение детей, страдающих острыми стоматитами, относится к числу важных и окончательно не разрешенных вопросов терапевтической стоматологии. Как показывает клиническая практика, широко применяемые в настоящее время антибиотики, сульфаниламиды, анилиновые краски, кортикостероиды и другие препараты оказались недостаточно эффективными, что побуждает исследователей к поискам новых средств лечения. По этим причинам Ю. А. Сосновский, Г. В. Гасюк и Р. П. Гайдукова решили применить при острых стоматитах у детей иодистый крахмал (амилоидин).

Каждого ребенка подвергали клиническому и лабораторному обследованию с целью возможно более полного изучения основного заболевания как фона, на котором развился острый стоматит. В зависимости от данных такого обследования ребенка назначали, помимо местной, общую комплекс-

ную терапию (стимулирующие, десенсибилизирующие средства, витамины и проч.).

Местное лечение проводилось по единой схеме: оксигенотерапия (0.25%-й раствор перекиси водорода и 0.01%-й раствор марганцевокислого калия), в полости рта применяли иодистый крахмал: детям до двух лет — в виде орошения слизистой полости рта, от двух лет и старше — в виде аппликаций. Лечение проводили ежедневно. Первая обработка — в поликлинике, последующие 2—3 дня — родителями дома.

Всего под наблюдением находилось 86 детей в возрасте от полугода до 10 лет. По характеру заболевания дети распределялись следующим образом: а) острый афтозный стоматит — 56 детей (65.1%), медикаментозный стоматит — 17 (19.8%), острый язвенный стоматит — 13 (15.1%). Со слов родителей, дети, болевшие медикаментозным стоматитом, лечились тетрациклином (11), биомицином (5), стрептомицином и пенициллином (2). У 62 детей (72.1%) острый стоматит развился на фоне других заболеваний: 27 детей страдали диспепсией, 9 — ангиной, 12 — катаром верхних дыхательных путей, 5 — пневмонией, 2 — гриппом, 2 — корью, 2 — бронхитом, 1 — острым отитом, 3 перенесли аппендэктомию и тонзиллэктомию. Несомненно, что их также лечили разными антибиотиками, и, конечно, в больших дозах. Логично предположить, что антибиотики в развитии стоматитов при этих заболеваниях могли играть немалую роль.

■ На основании общего состояния больного ребенка, температурной реакции, степени интоксикации, анализов мочи и крови, широте и глубине местных поражений и реакции регионарных лимфатических узлов дети были распределены по тяжести заболевания на три группы: тяжелую, среднюю и легкую. Тяжелая форма заболевания диагностирована у 16 детей (18.6%), средняя у 64 (74.4%) и легкая у 6 (7%). Тяжелая форма протекала как острое инфекционное заболевание с высокой температурой (38.6—39.8°). Дети были беспокойны, отказывались от пищи, сон нарушен, рот полуоткрыт, обильная саливация из полости рта, особенно при язвенном стоматите, неприятный запах, цианоз носогубного треугольника. У 5 детей петехии в области подбородка и верхней губы. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены, болезненны. Местно — обширные поражения слизистой оболочки полости рта. У 6 детей — лейкоцитоз (15—20 тыс.), высокая РОЭ (30—40 мм), плазматические клетки 6 : 100, токсичность нейтрофилов, эозинофилия до 12.

Дети с заболеванием средней тяжести отказывались от пищи, были беспокойны, спали плохо, температура тела была в пределах 37.6—38.5°, подчелюстные лимфатические узлы увеличены и слегка болезненны. На слизистой полости рта эрозии, афты, язвочки.

У детей с легким течением заболевания общее состояние было удовлетворительным, температура тела не превышала 37.6°. На слизистой полости рта единичные эрозии, афты.

Авторы оценивали эффективность проводимого лечения по улучшению общего состояния, срокам нормализации температуры и скорости эпителизации пораженной слизистой оболочки полости рта. Сроки нормализации температуры: при легкой форме — 1 день, средней — 2—3, тяжелой — 2—5 дней. Почти все больные, у которых температура тела нормализовалась на 4—5-й день, одновременно с острым стоматитом болели другими, чаще инфекционными заболеваниями. Эпителизация пораженной слизистой оболочки наступала при легкой форме за 1—2 дня, средней — за 2—3, тяжелой — за 2—4. После начала комплексной терапии с местным применением иодистого крахмала полное выздоровление наступило: при легкой форме на 2—3-й день, средней — на 3—6-й, тяжелой — на 4—7-й. Трое детей выздоровело на 9—12-е сутки, что было связано с рез-

ким ухудшением общего состояния, неправильным выполнением рекомендаций лечащего врача.

Для сравнения авторы проанализировали результаты лечения 34 детей по поводу различных форм острого стоматита, получавших антибиотики, антисептики, анилиновые красители без применения иодистого крахмала. Средние сроки выздоровления были: при легкой форме заболевания 3—4 дня, средней тяжести — 4—8, тяжелой — 4—10 дней. Таким образом, сроки выздоровления детей при всех формах в контрольной группе были продолжительнее, чем в основной группе, где применяли иодистый крахмал.

Исследования крови у детей с острым стоматитом, проведенные до и после лечения крахмалом, показали, что после лечения нормализуется гемограмма, снижаются лейкоцитоз и РОЭ, увеличивается количество гемоглобина. Отдаленные результаты были прослежены у 52 детей в течение 8 месяцев. Рецидивов стоматита не было.

Изложенные результаты применения иодистого крахмала при острых стоматитах у детей дали возможность авторам сделать следующие выводы.

«1. Проведенные нами клинические наблюдения подтверждают эффективность применения иодкрахмала в комплексной терапии острых стоматитов у детей.

2. Методика лечения проста, общедоступна.

3. Осложнений в процессе лечения не наблюдалось» (Сосновский и др., 1968 : 133).

В заключение необходимо указать на некоторые неточности, допущенные авторами. Они приписывают мне утверждение, что «антимикробное действие оказывает только молекулярный иод, а не молекулярные комплексы, содержащие иод. Основное антимикробное действие приписывается поляризованным молекулам иода» (там же, 128—129).

Поскольку речь идет о растворах иодистого крахмала, элементарного иода как такового в виде молекулы  $I_2$  в них вообще нет, чем я объясняю их нетоксичность. В основном антибактериальное действие я приписываю оксианиону  $IO^-(I^{1+})$ , содержащему высокоактивный положительно одновалентный иод. Можно предполагать, что антисептическими свойствами обладает и иодкрахмальный комплекс сам по себе.

Высокий антибактериальный эффект и нетоксичность амилоиодина с большим успехом использованы при такой тяжелой патологии, как химические ожоги пищевода, что подробно описано в главе XVII.

## Глава X

### ИОДИНОЛ (ИОДПОЛИВИНИЛАЛКОГОЛЬ)

#### История открытия цветной реакции иода с поливиниловым спиртом и лекарственных свойств иодполивинилалкоголя

Поливиниловый спирт — синтетический полимер — дает с раствором иода-иодида такую же интенсивно синюю цветную реакцию, как и природный высокополимер крахмал. Скудные литературные сведения об этой цветной реакции до последнего времени носили отрывочный и противоречивый характер.

Галлей (Gallay, 1936) пишет, что синее окрашивание поливинилового спирта иодом впервые обнаружено Штаудингером в 1927 г. Между тем сам Штаудингер в своей более ранней статье (Staudinger, 1926) сообщил, что, по данным Фрея и Штарка, омылением

поливинилацетата получается поливиниловый спирт, который, подобно крахмалу, дает с иодом синюю цветную реакцию. Ошибочным является также неоднократно повторенное С. Н. Ушаковым (1960а, 1960б) утверждение, что синяя реакция поливинилалкоголя с иодом впервые обнаружена Германном и Генелем в 1927 г. Эти авторы, как видно из их оригинальной статьи (Herzmann, Haehnle, 1927), впервые получили омылением полимерных эфиров винилового спирта поливинилалкоголь. Изучая химические свойства поливинилового спирта при взаимодействии его в водном растворе с иодом в присутствии карбоната калия, Германн и Генель получили иодоформ, что к цветной реакции поливинилового спирта с иодом никакого отношения не имеет. Отсюда следует, что приоритет открытия цветной реакции поливинилового спирта с иодом принадлежит Фрею и Штарку. Годом позже появилось более подробное сообщение Штаудингера, Фрея и Штарка (Staudinger et al., 1927), в котором авторы сообщают, что при действии раствора иода в иодистом калии на концентрированные растворы поливинилового спирта они приобретают сине-фиолетовый цвет, который исчезает при нагревании раствора и вновь появляется при его охлаждении. Таким образом, явление термического разложения иодополивинилового спирта было открыто немецкими исследователями еще в 1927 г. В связи с этим трудно понять, почему 33 года спустя С. Н. Ушаков приписывает это открытие себе (Ушаков, 1960а), тем более, что в своей статье он сам ссылается на эту работу немецких авторов.

Литературные данные о чувствительности цветной реакции иода с поливиниловым спиртом неточны и противоречивы. Миллер и Бракен (Miller, Bracken, 1951), например, утверждают, что поливинилалкоголь может быть использован в иодометрии в качестве более чувствительного индикатора на иод, чем крахмал. Наибольшей чувствительностью, по их данным, обладает поливинилалкоголь, содержащий 20 моль% остаточных ацетатных групп, дающий малиновое окрашивание при действии иода-иодида. В то время как такой препарат поливинилалкоголя дает еще ясное окрашивание с растворами, содержащими  $10^{-5}$  н.  $I_2$  с 0.0004 г KI в 1 л, предельной концентрацией молекулярного иода для раствора крахмала в этих условиях является  $2 \cdot 10^{-5}$  н. Авторы отмечают, что синюю реакцию с иодом дает только полностью омыленный поливиниловый спирт, а поливинилалкоголь с 10% и более остаточных ацетатных групп дает малиновый цвет. По нашим данным, препараты иодополивинилового спирта с 3—6% ацетатных групп интенсивно синего цвета.

Галлей (Gallay, 1936) указывает, что чувствительность цветной реакции иода с поливиниловым спиртом гораздо меньше, чем с крахмалом. По-видимому, это верно для поливинилового спирта с небольшим содержанием остаточных ацетатных групп, а у поливинилалкоголя, например, с 20 моль%-м содержанием этих групп чувствительность цветной реакции не ниже, а может быть, даже выше, чем с крахмалом (Miller, Bracken, l. c.).

В патентной литературе (Bockmühl, Middendorf, 1942, 1943) содержатся краткие сведения о получении иодополивинилалкоголя в водных растворах с помощью щелочных иодидов, которые не дают никакого представления о ходе реакции и строении комплекса. Некоторые соображения по этому вопросу имеются в цитированной работе Галлея (Gallay, 1936). По его данным, кривая присоединения иода к поливинилалкоголю из водного раствора имеет вид изотермы адсорбции. Твердый поливиниловый спирт практически не присоединяет иода, одну реакцию дает полимер в растворе или в набухшем состоянии.

Цветная реакция поливинилового спирта с иодом была использована М. А. Хенохом с сотрудниками (1960) для характеристики продуктов распада поливинилового спирта при расщеплении его действием ультразвука и  $\gamma$ -лучей  $Co^{60}$ . Действие ультразвука приводит к резкому снижению оптической плотности в спектре раствора, причем  $\lambda_m$  610 нм смещается в сторону коротких длин волн.

В это время на основании своих теоретических соображений и многолетних клинических наблюдений над действием иодистого крахмала (амилоидина) при дизентерии я уже пришел к твердому убеждению, что все соединения иода, обладающие цветностью, должны обладать

также антимикробными свойствами и лечебным эффектом. Я попытался использовать полученные М. А. Хенохом действием ультразвука фрагменты молекулы поливинилалкоголя, еще способные давать цветную реакцию с иодом. Такие обрывки цепей полимера и самый полимер в сочетании с иодом должны были обладать свойствами, аналогичными свойствам амилоидина, т. е. высоким антисептическим эффектом и нетоксичностью.

Всеобъемлющий спектр антибактериального действия, характерный для иода — великолепного антисептика, противовирусный и фунгицидный эффект, регенеративное действие, свойства превосходного консерванта тканей организма, возможность использования в качестве асептического и антисептического протектора при ожогах и других повреждениях тканей, свойства иода как микроэлемента, наконец, полная нетоксичность при различных методах его применения, простота метода получения и дешевизна. И весь этот комплекс замечательных свойств относится к одному-единственному препарату — иодполивинилалкоголю (иодиолу) — открытому мной продукту взаимодействия нерасщепленной цепи поливинилового спирта с иодом-йодидом. Такое сочетание ценных свойств в одном химиопрепарате представляет собою уникальный факт в истории химиотерапии. На это изобретение Комитет по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР выдал авторское свидетельство № 158657 по заявке № 664505 с приоритетом от 23 апреля 1960 г. на мое имя на «1) способ получения иодиола и 2) применение иодиола как лечебного препарата антисептического действия».

В решении Комитета по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР от 12 июля 1967 г. № 749021 (23-4), по заявке за тем же номером автора (заявителя) Мохнач В. О. приводится заключение Всесоюзного научно-исследовательского института государственной патентной экспертизы, где в п. 3 сказано: «Следует согласиться с заявителем о том, что им впервые установлено наличие антимикробных и лечебных свойств иодполивинилового спирта (см. С. Н. Ушаков и В. О. Мохнач, ДАН СССР, т. 128, № 6, 1959)».

После того как мною был обнаружен уникальный комплекс биологических свойств иода в результате взаимодействия этого элемента с поливиниловым спиртом — нетоксичность полученного иодполимера, его широкий антимикробный спектр и прочее, я предложил широко использовать эти свойства иодполивинилового спирта (иодиола) в лечебных целях в медицине (Ушаков, Мохнач, 1959), а затем и в ветеринарии.

Ознакомившись со свойствами иодиола С. Н. Ушаков решил, что иодполивиниловый спирт можно применить не только в виде раствора, но и в форме специальных пленок, нитей, поропластов, нерастворимых порошков и тиксотропных гелей. С. Н. Ушаков пытался «осуществить образование иодного комплекса поливинилового спирта не в растворе, а путем гетерогенной реакции на поверхности предварительно полученных из поливинилового спирта пленок, нитей и поропластов, погружаемых в раствор иода» (1960а : 644). Однако этот метод не оправдал себя и в течение 12 лет не нашел никакого практического применения.

Точно так же в этом отношении обстоит дело с так называемыми тиксотропными гелями, использование которых С. Н. Ушаков считал интересным и перспективным. «Такие тиксотропные гели с регулируемой температурой плавления (40—43°) и застывания (37—38°) могут вводиться шприцем в ткани организма, легочные каверны и т. д. в расплавленном состоянии и застывать, образуя желеобразные массы, скорость рассасывания которых может быть регулируема по желанию путем выбора типа поливинилового спирта и применения „сшивающих“ добавок. Таким образом можно создавать в организме своеобразные „депо“ иодполивини-

лового спирта, которые, постепенно рассасываясь, образуют как локальные зоны антимикробного воздействия, так и обуславливают общее влияние на живой организм» (там же : 643). Теоретически представляется крайне сомнительным, чтобы не сказать невозможным, существование гелей со столь близкими температурами плавления и застывания. В цитируемой статье С. Н. Ушакова говорится, что «получение тиксотропных гелей иодполивинилового спирта, выполненное автором совместно с Е. Лаврентьевой, осуществлялось путем добавки к водному раствору поливинилового спирта раствора иода в водном растворе иодистого калия и растворов красителей типа конго-красный или бензопурпурин, или борных соединений (борная кислота, бура), или их смесей и оставления при комнатной температуре (разрядка моя, — В. М.) до образования геля» (там же : 645—646). Сравнение этих цитат обнаруживает явное противоречие: в первой говорится, что застывание тиксотропного геля происходит при 37—38°, из второй следует, что гель образуется при комнатной температуре (20—22°).

В цитированной выше статье С. Н. Ушаков характеризует тиксотропный гель следующим образом. «Типичный тиксотропный гель иодполивинилового спирта содержит, например, в литре водного раствора 125 г поливинилового спирта (10 сантипуаз), 2,5 г иода, 10 г иодистого калия, 2 г конго-красного и 5 г борной кислоты. Такой гель плавится при 40—43° и может вводиться в расплавленном состоянии шприцем в животный организм» (Ушаков, 1960 : 646).

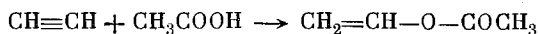
Отрицательные данные были получены в результате тщательного изучения тиксотропного геля иодполивинилового спирта, выполненного по предложению Фармакологического комитета в Центральном институте туберкулеза МЗ СССР. В докладе института Фармакологическому комитету 18 мая 1962 г. было сообщено, что ни одна из характеристик тиксотропного геля иодполивинилового спирта, приведенных С. Н. Ушаковым и сотрудниками, не подтверждена. По данным Института туберкулеза, застывание геля происходит при комнатной температуре (около 20—22° С). Так как при 37—38° он не застывает, а находится в расплавленном состоянии, о пломбировании патологических полостей разного рода — легочных каверн, свищей и т. п. не может быть и речи. Заметим попутно, что введение геля через иглу шприца крайне затруднительно, так как гель при комнатной температуре застывает в просвете иглы.

В 1969 г. в Киеве опубликованы «Материалы второй республиканской научной конференции по применению полимеров в хирургии», где были изложены результаты клинического исследования гелей иодполивинилового спирта. Материалы ряда авторов (Антонов и др., 1969; Глассон, 1969; Горовенко, Соколик, 1969; Копельман, 1969; Миккульский и др., 1969) однозначно показали, что тиксотропные гели никаким противотуберкулезным действием не обладают.

### Метод получения иодиола

Иодиол получают путем присоединения иода в присутствии иодида (например, иодистого калия) к поливинилому спирту. Поливиниловый спирт синтезируют по следующей схеме.

Путем взаимодействия ацетилена с уксусной кислотой в жидкой фазе с применением солей ртути в качестве катализатора получается винил-ацетат:



Винилацетат представляет собой бесцветную подвижную жидкость характерного сладковатого запаха. В чистом виде в обычных условиях винил-



ацетат довольно устойчив, а при пониженной температуре может даже храниться в течение длительного времени. В присутствии инициаторов, например органических перекисей, винилацетат полимеризуется, давая поливинилацетат. При комнатной температуре поливинилацетат представляет собой стекловидную массу, которая размягчается при 80° С. Действием щелочи или кислоты в спиртовом растворе поливинилацетат омыляется, давая поливиниловый спирт строения  $[-CH_2-CH(OH)-]_n$  — порошок от белого до слабо-желтого цвета, иногда с мелкими комками, растворимый при нагревании в воде, гликолях и глицерине. В органических растворителях не растворяется. Раствор дает слабую опалесценцию. При взбалтывании вспенивается.

При действии на раствор поливинилового спирта раствора иода-иодида (например, иода и иодистого калия) раствор приобретает темно-синий цвет, принадлежащий комплексному соединению иода с поливиниловым спиртом, которому в электронном спектре поглощения раствора соответствует мощная полоса с  $\lambda_m \sim 600$  нм.

Способ получения иодинола очень прост. В сосуд из стекла, нержавеющей стали либо эмалированный, емкостью в 1 л помещают 9 г поливинилового спирта, наливают 700—800 мл воды и оставляют на 0.5—3 часа для набухания полимера с целью повысить его растворимость.<sup>1</sup> Затем сосуд нагревают в течение 0.5—3 часов при 90—100° С до получения прозрачного раствора, после чего охлаждают. По охлаждении раствора до комнатной температуры в сосуд приливают 100—150 мл водного раствора, содержащего 1 г кристаллического иода и 3 г иодистого калия, после чего объем доводят водой до 1 л. Раствор при этом быстро окрашивается в темно-синий цвет.

Полученный таким способом раствор представляет прозрачную интенсивно синюю жидкость удельного веса 1001—1004, с рН=6.45.

Иодинол очень устойчивый препарат. В обычных условиях хранения в закупоренной стеклянной посуде (лучше нейтрального стекла) при температуре от +3 до +30° С иодинол может храниться, согласно техническим условиям, три года, но фактически этот срок можно значительно продлить.

Иодинол разрешен Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР для медицинского применения в качестве лекарственного средства антисептического действия при следующих заболеваниях: хронический тонзиллит, острая ангина, отиты, риниты, гнойные хирургические заболевания, термические и химические ожоги, трофические язвы, а также в качестве дезинфектанта в акушерской практике для обработки рук персонала. Помимо этого узаконенного списка заболеваний, иодинол с успехом применяют в ряде научно-исследовательских институтов, клиник, больниц и других медицинских учреждений при многих заболеваниях, в том числе таких, которые не поддаются никаким современным консервативным методам лечения. К ним относятся: тяжелые химические ожоги глотки и пищевода, эмпиемы плевры, в том числе туберкулезные, гнойные перитониты, дизентерия, «неспецифический язвенный колит», хроническая пневмония. Иодинолотерапия при этих и многих других заболеваниях описывается в соответствующих главах этой книги.

### Исследование возможной токсичности иодинола

Экспериментальные исследования возможной токсичности иодинола я и Л. В. Пиралов впервые провели в 1958 г. на обезьянах в Институте экспериментальной патологии и терапии АМН СССР в Сухуми (Мохнач, 1962).

<sup>1</sup> В случае применения хорошо растворимых образцов поливинилового спирта фазу набухания можно пропустить и сразу начинать нагревание раствора.

Для наших исследований было взято 10 обезьян *Macacus rhesus*, намеренно не вполне здоровых, как это обычно делается при испытаниях новых препаратов на возможную токсичность, а таких, которые в течение более или менее длительного времени имели патологический стул.

Иодиол в этих опытах применялся в следующей прописи: поливинил-алкоголь 50 г, раствор иода 5%-й 15 г, иодистый калий 3 г, лимонная кислота 2 г, сахар 200 г, вода до 1000 мл. Обезьяны получали иодиол три раза в сутки по 10—12 мл. Подкисление препарата делает комплекс более устойчивым в щелочной среде дистальных отделов кишечника, а прибавление лимонной кислоты и сахара делает препарат таким приятным на вкус, что очень капризные и разборчивые к пище обезьяны пьют его с явным удовольствием. Средняя суточная доза препарата составляла 30—40 мл, так что в расчете на содержание иода и на 1 кг веса животного эта доза в 7 раз превышала максимальную суточную дозу, разрешенную Государственной фармакопеей X (1968). Такие, казалось бы, явно токсичные дозы обезьяны переносили хорошо. Клинические исследования и анализы не обнаружили никаких отклонений от нормы. У всех животных после 2—7-дневного применения иодиола стул полностью нормализовался. В дальнейшем животные находились под наблюдением от года до двух лет и более. За этот период животные не обнаруживали никаких отклонений от клинической нормы, что позволило их всех использовать для опытов.

В 1958—1960 гг. изучение возможной токсичности иодиола и его биологических свойств по моему предложению было проведено в Ленинградском институте переливания крови под руководством Л. Г. Богомоловой.<sup>1</sup> Необходимо было выяснить, не обладает ли иодиол при его введении в организм животного пирогенными свойствами. Опыты были поставлены на 6 кроликах, которым иодиол вводили внутривенно в количестве 5 мл на 1 кг веса животного. После введения препарата через каждый час в течение 4 час. измеряли температуру тела. Колебания температуры у подопытных кроликов не превышали 0,6°, что говорит об апиrogenности иодиола.

Для выяснения вопроса о возможности внутрибрюшинного введения иодиола опыты проводили на 50 белых мышах весом 15—20 г. Препарат вводили в количестве 1—3 мл на животное. Никаких реакций на введение иодиола в таких количествах — ни местных, ни общих — отмечено не было.

Для изучения возможности подкожного и внутримышечного введения препарата было поставлено 8 опытов на собаках, 12 на кроликах и 10 на морских свинках. В ряде опытов иодиол вводили однократно, в других — до 15 раз одному животному, в количестве 5 мл на одно введение мелким животным и до 50 мл собакам. Как подкожное, так и внутривенное введение иодиола не вызывало никаких болевых реакций у животных, но раствор хорошо всасывался. При многократном введении препарата в одну и ту же область каких-либо инфильтратов на месте введения не отмечено, а через 24 часа после введения вообще нельзя было обнаружить место инъекции.

Внутривенное введение иодиола изучали в 10 опытах на кроликах и собаках. В ушную вену кролика препарат вводили в количестве 5 мл на 1 кг веса животного. При быстром введении иодиола животные беспокоились, при медленном никаких реакций не отмечено. При много-

---

<sup>1</sup> Работа под наименованием «Экспериментальное изучение подполивинилового спирта (иодиола)» внесена Комитетом по делам изобретений и открытий при Совете Министров СССР в книгу Государственной регистрации за № 24 308 с приоритетом 5 VI 1961.

кратном введении препарата в одну и ту же вену наблюдали резко выраженные воспалительные явления в стенках вен и в отдельных случаях — гангрену кожи на небольших участках. При введении иодиола в бедренные вены собакам из расчета 20 мл на 1 кг веса животного (5 опытов) наступало уплотнение стенок вен (асептический тромбофлебит), которое проходило через несколько дней после прекращения введения препарата.

Изучали влияние иодиола как добавочного компонента при консервировании крови. Иодиол добавляли к консервирующей среде в количестве 15 мл на 100 мл консерванта. Для суждения о состоянии эритроцитов крови исследовали осмотическую резистентность и содержание гемоглобина в плазме. Иодиол не оказывает влияния на сроки хранения консервированной крови (Богомолова и др., 1962).

При изучении влияния иодиола на морфологический состав крови авторы учитывали различные методы введения и дозировки препарата. Опыты были поставлены на кроликах и собаках, причем производили общеклинические исследования крови на содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, определяли лейкоцитарную формулу и РОЭ. Эти исследования производили сразу после введения раствора, через 4 и 24 часа, а также на 5-е, 10-е и 15-е сутки после введения. При подкожном введении препарата в дозах 30—40 мл на килограмм веса у собак обнаруживали незначительное увеличение числа лейкоцитов через 24 часа после инъекции (в среднем с 7300 до 13 300 в 1 мм). В лейкоцитарной формуле — нейтрофильный сдвиг, увеличено число палочкоядерных нейтрофилов. Длительные многократные введения под кожу иодиола кроликам в дозах 2—5 мл на 1 кг веса вызывали у животных незначительный, быстро приходящий к норме лейкоцитоз с псевдозинофильным сдвигом. РОЭ после введения препарата в течение 20 дней или совсем не изменялась, или увеличивалась лишь до 5—8 мм в час.

Однократное внутримышечное введение препарата собакам в дозе 30 мл на 1 кг веса животных вызвало нейтрофилез и эозинопению, которые держались в течение 3—5 дней. Многократные внутримышечные введения иодиола кроликам в дозе 2 мл на 1 кг веса в течение 20—25 дней не давали заметных сдвигов со стороны красной крови, число лейкоцитов колебалось в пределах физиологической нормы, РОЭ повышалась до 6 мм в час. При увеличении дозы до 10—30 мл на 1 кг веса животного изменения в морфологическом составе крови сводились к появлению лейкоцитоза и нарастанию нейтрофильного сдвига. В зависимости от дозы внутримышечного введения иодиола увеличивалась РОЭ: при дозах 10—20 мл — до 10 мм в час, при 30 мл — до 32 мм. Нормализация РОЭ в таких случаях наступала лишь на 25-й день после прекращения введения раствора.

Изменения морфологического состава крови при внутривенном введении иодиола изучали при однократном введении и при повторных введениях различных доз препарата. Однократное внутривенное введение в дозе 2 мл на 1 кг веса у собак вызвало изменения, выражавшиеся в увеличении числа лейкоцитов, нейтрофилов в лейкоцитарной формуле и РОЭ. Наибольшие изменения в крови наблюдаются в течение 1-х суток, а нормализация наступает на 5-е сутки после прекращения введения иодиола. Более длительный срок требуется для нормализации РОЭ. При постепенном увеличении количества вводимого препарата до 40 мл на 1 кг веса отмечалось параллельное нарастание количества лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом и особенно резкое увеличение РОЭ.

Многократное введение иодиола внутривенно в дозах до 5 мл на 1 кг веса животного вызывало в крови изменения, аналогичные тем, которые наблюдались и при однократном введении, но более продолжительные. Как указывалось выше, при этом происходили заметные изменения в стен-

ках сосудов. При увеличении дозы внутривенных повторных вливаний до 20—40 мл на 1 кг веса наступало уменьшение количества гемоглобина и эритроцитов.

Все изменения состава крови как в опытах *in vitro*, так и в эксперименте на животных показывают, что иодиол не вызывает грубых изменений в морфологическом составе крови и при дозах 2—5 мл на 1 кг веса не угнетает функции мозгового кроветворения.

Принимая во внимание, что иодиол — соединение высокомолекулярное, было интересно изучить его влияние на свертывающую систему крови. С этой целью собакам вводили иодиол внутримышечно и внутривенно в дозе 20 мл на 1 кг веса. До опыта, непосредственно после введения, через 24 и 48 часов определяли время свертывания крови, количество фибриногена, VII фактор крови, концентрацию протромбина в плазме, потребление протромбина, число тромбоцитов. Никаких существенных отклонений в свертывающей системе крови не происходит. Как во время опыта, так и в последующие дни видимых геморрагических проявлений у животных нет.

Для изучения влияния иодиола на иммунобиологическую активность организма определяли изменение титра комплемента, фагоцитарную активность лейкоцитов и естественную бактерицидность крови. Титр комплемента сыворотки крови определяли в опытах у 5 собак и 3 кроликов до опыта, непосредственно после введения иодиола, через 2, 4 и 24 часа, а также на 4-е сутки после введения препарата. Титр комплемента после введения иодиола в большинстве опытов оставался неизменным, в некоторых случаях отмечалось незначительное его повышение.

Влияние иодиола на фагоцитарную активность лейкоцитов авторы изучали в 66 опытах на 5 собаках и 7 кроликах по отношению к культуре стафилококка (штамм 181) и кишечной палочки (штамм 73). При учете результатов определяли процент фагоцитоза и фагоцитарное число по методу Райта в модификации Егорова и Лебединской. Фагоцитарная активность лейкоцитов в большинстве случаев увеличивалась сразу после введения иодиола и держалась в течение суток, затем снижалась и обычно приходила к исходным показателям на 5-е сутки после прекращения введения препарата. Увеличение процента фагоцитоза шло параллельно увеличению фагоцитарного числа, отражающего число поглощенных микробов.

Сравнение картины крови и фагоцитарной активности лейкоцитов при различных методах введения иодиола обнаруживает определенную закономерность. Нарастание фагоцитарной активности лейкоцитов по отношению к стафилококку штамма 181 происходило параллельно увеличению нейтрофильного лейкоцитоза в крови подопытных животных. Увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов по отношению к кишечной палочке было выражено несколько слабее, в периферической крови наблюдали нарастание числа моноцитов. Возможно, что под влиянием введения иодиола клетки нейтрофильного ряда более активно фагоцитируют стафилококк, а моноциты — кишечную палочку. Таким образом, введение иодиола животным повышает фагоцитарную активность лейкоцитов их крови.

Влияние иодиола на естественную бактерицидность крови исследовалось на 6 кроликах, которым препарат вводили в количестве 2 мл на 1 кг веса ежедневно в течение 10—20 дней. Антибактериальное действие учитывали по отношению к двум культурам — стафилококку и кишечной палочке типа аэрогенес, вносимым в кровь в количестве 100 клеток на 1 мл. Повышение бактерицидных свойств крови наблюдали только по отношению к стафилококку.

Экспериментальные исследования свойств и эффективности иодиола, проведенные под руководством Л. Г. Богомоловой, дали возможность сделать следующие выводы.

1. Иодиол (иодполивиниловый спирт с концентрацией молекулярного иода 1 : 1000) не токсичен, не антигенен и не вызывает пирогенных реакций при введении его животным.

2. Препарат может быть введен парентерально. Он хорошо рассасывается при подкожном и внутримышечном введении, не вызывает болевых реакций у животных. Повторное внутривенное введение препарата вызывает уплотнение стенок сосудов.

3. Иодиол не оказывает влияния на сроки хранения консервированной крови, не вызывает разрушения клеток крови и угнетения со стороны лейко- и эритропоэза как при однократном, так и при повторных введениях в дозе до 10 мл на 1 кг веса животного. Отмечаемый незначительный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом в лейкоцитарной формуле носит быстро проходящий характер.

4. Внутривенное и внутримышечное введение иодиола не нарушает системы свертывания крови. Изучение некоторых иммунобиологических показателей состояния организма животных — естественной бактерицидности крови, фагоцитарной активности лейкоцитов и титра комплемента — свидетельствует о том, что введение раствора иодиола способствует некоторому повышению фагоцитарной активности лейкоцитов крови и усилению ее антибактериального действия, а также не снижает титр комплемента.

Результаты экспериментальных исследований дали возможность перейти к широкому клиническому испытанию иодиола. Раствор иодиола применяли в хирургической клинике Ленинградского института переливания крови под руководством проф. А. Н. Филатова и в терапевтической клинике под руководством проф. С. И. Шермана. Проведенные клинические наблюдения показали, что иодиол может быть применен в клинической практике местно, перорально, внутримышечно, внутривенно и внутриартериально в дозах до 2—3 мл на 1 кг веса больного в сутки (Богомолова и др., 1962).

### Иодиол как антисептик

Как показали исследования антимикробных свойств растворов иодиола (Мохнач, Борисов и др., 1960), он обладает высоким антимикробным эффектом и очень широким спектром действия. Полное отсутствие роста наблюдалось при 15-минутной экспозиции и концентрациях препарата 15.5—25 мкг/мл у следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *S. albus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Sarcina lutea*, *Bacterium coli* (энтеропатогенные штаммы 0-26 и 0-111), *Salmonella typhi abdominalis*, *Shigella dysenteriae* Sonne, *Sh. dysenteriae* Flexner, *Pseudomonas pyocyanea*, *Proteus vulgaris*, *Bacterium prodigiosum*, *B. megaterium*, *Bacillus mesentericus*, *B. subtilis*, *B. mycoides*, *B. cereus*.

В этой работе было исследовано также действие иодиола в сравнении с действием раствора иода-иодида ( $I_2-KI$ ) с одинаковой концентрацией иода-иодида. Оказалось, что бактерицидная концентрация иода по отношению к *Staphylococcus aureus* в растворе иодиола была 16—32 мкг/мл, в то время как водный раствор иода-иодида (полииодида) калия оказывал бактерицидное действие при концентрации 64 мкг/мл. Для *Bacterium coli* получены значения 16 и 16—64 мкг/мл соответственно. Таким образом, антимикробный эффект иода при образовании комплексного соединения его с поливиниловым спиртом, как и при соединении с крахмалом (амилодекстрином), заметно повышается. Это удивительное явление объяс-

няется, по-видимому, тем, что водные растворы иода-иодида в присутствии высокополимеров (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, крахмал) представляют равновесные системы, которые содержат оксианион  $IO^-$  ( $I^{1+}$ ) в более высоких концентрациях, чем такие же растворы иода-иодида без высокополимеров. Особенно отчетливо это обнаруживается в реакции иода с крахмалом, где происходит прямое превращение трииодида  $I_3^-$  в биологически высокоактивный оксианион  $IO^-$  (Мохнач, Русакова, 1962). Антимикробным эффектом обладает и сам иодвысокополимерный комплекс, включающий, как нами было показано (Мохнач, Пропп, 1966), иод в положительно одновалентной, т. е. биологически активной форме. Полученные результаты были затем подтверждены в ряде институтов и лабораторий.

В Ленинградском институте переливания крови бактерицидные свойства иодиола изучали по отношению к различным представителям грамположительной и грамотрицательной микрофлоры — негемолитическому стафилококку, споровой палочке типа мегатериум, кишечной палочке типа аэрогенес и синегнойной палочке. Бактерицидный эффект иодиола в разведении 1 : 10 наблюдали при 5-минутной экспозиции по отношению ко всем четырем испытываемым видам бактерий, а по отношению к стафилококку и кишечной палочке иодиол оказывал бактерицидное действие даже в разведении 1 : 50, т. е. при концентрации молекулярного иода в растворе иодиола, равной 0.002% (Богомолова и др., 1962).

В Киргизском научно-исследовательском институте туберкулеза Л. М. Зубехина и С. И. Луцкая изучали действие иодиола на *Mycobacterium tuberculosis*. Они проводили испытания с туберкулезными микобактериями человеческого типа (штамм Н-37RV), бычьего типа «Равенел», а также с культурами, устойчивыми к фтивазиду и стрептомицину, с атипичными микобактериями и штаммом БЦЖ. Было установлено, что иодиол в разведении 1 : 10 оказывает бактерицидное действие на все перечисленные штаммы микобактерий после 10-минутного контакта с ними. На человеческий и бычий типы микобактерий туберкулеза иодиол оказывал бактерицидный эффект даже в разведениях, содержащих 0.0015% молекулярного иода (Зубехина, Луцкая, 1967).

В лаборатории Ленинградской портовой и городской противочумной наблюдательной станции Г. И. Ващенко и Л. И. Бакулина испытывали действие иодиола на *Vibrio cholerae* El Tor. 0.1 мл суспензии микроба, содержащей 50 млн микробных тел, добавляли к 5 мл цельного иодиола и разведенного водой 1 : 10, 1 : 20 и 1 : 40. Через 10, 20, 30 и 60 мин. извлекали по 0.2 мл смеси и переносили в пробирку с пептонной водой. Пептонную воду просматривали на помутнение через 20 часов. Высевали 0.1 мл на чашку Петри в качестве конечной пробы на жизнеспособность. Чашки просматривали через 24 часа. Иодиол показал отчетливый вибриоцидный эффект в разведении 1 : 20 при 18—20° и 1 : 10 при 37° (Ващенко, отчет Фармакологическому комитету Министерства здравоохранения СССР от 1 II 1971).

Антимикробные свойства иодиола изучали также по отношению к возбудителям различных инфекций животных и птиц. Исследования, проведенные в Ленинградском ветеринарном институте, показали, что бактерицидные концентрации иода в иодиоле по отношению к возбудителям паратифа у поросят и телят, пастереллеза и рожи у свиней находятся в пределах 15.62—31.25 мкг/мл, белого поноса у телят — 31.25. Возбудители пастереллеза кур погибают при концентрациях иода в препарате 7.81—10, пуллороза цыплят — 12.5—15.52, сальмонеллеза (паратифа) цыплят — 7.81—9.6, колибактериоза цыплят — 12.5—15.52 мкг/мл (Евдокимов, 1963).

Большой интерес представляют исследования антивирусного действия иодиола. Изучение его противовирусных свойств производили в Ленинградском химико-фармацевтическом институте на стафилококковом и дизентерийном бактериофагах, на вирусе гриппа типа «Д» и вирусе везикулярного стоматита. Опыты показали, что стафилококковый бактериофаг подавляется иодиолом при концентрации иода в препарате 10, а дизентерийный — 20 мкг/мл. По отношению к вирусу гриппа типа «Д» и вирусу везикулярного стоматита антивирусный эффект наблюдали при концентрации иода в препарате 50 мкг/мл (Миронова, Мохнач, 1962).

Наряду с антибактериальным и антивирусным эффектом иодиол обладает выраженным фунгицидным действием. Исследования, произведенные в том же институте Т. Н. Мироновой, показали, что иодиол обладает фунгицидным эффектом по отношению к *Microsporon xanthodes*, *Epidermophyton K.-W.*, *E. inginale*, *Trichophyton gypseum*, *T. violaceum* при концентрации молекулярного иода в растворе иодиола 20 мкг/мл, а по отношению к *Epidermophyton rubrum*, *Trichophyton crateriforme*, *Microsporon lanosum*, *M. ferrugineum* — 10 мкг/мл. Очень интересно, что при сравнительном изучении действия на *Candida albicans* различных препаратов иода было обнаружено усиление антимикотического эффекта иода при включении его в молекулу высокополимера, т. е. наблюдался тот же замечательный феномен, что и при сравнительном изучении антимикробного действия этих препаратов. Раствор иода в этиловом спирте не оказывает действия на *C. albicans* даже в концентрации 20 мкг/мл, в то время как раствор иодиола с содержанием иода 10 мкг/мл обладает фунгицидным эффектом и даже в концентрации 5 мкг/мл оказывает заметное фунгистатическое действие на этот организм.

Очень интересно, что при включении иода в такие высокополимеры, как крахмал, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, антисептический эффект иода усиливается, а при включении в белковую молекулу (тоже, ведь, высокополимер!) иод обесцвечивается и полностью теряет свои антисептические свойства. Если бесцветный раствор иодированного белка подвергнуть диализу через целлофановую мембрану, в электронном спектре поглощения диализата появится отчетливая полоса поглощения с  $\lambda_m = 226$  нм. Это экспериментальное доказательство превращения положительно активной формы иода в белковой среде в инактивную — отрицательно одновалентную:  $I^{+} \rightarrow I^{-}$ , что необходимо учитывать при разнообразных методах применения иодиола в клинике.

Помимо своих кардинальных основных свойств — широчайшего спектра антисептического действия и полной нетоксичности, иодиол обладает еще и другими ценнейшими биологическими свойствами.

Иодиол обладает регенерирующим эффектом и восстанавливает ткани в местах их патологических дефектов. Это его свойство имеет неоценимое значение при лечении больных с химическими и термическими ожогами, дизентерией, язвенными колитами, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, трофическими язвами конечностей и т. д.

Иодиол является также прекрасным консервантом тканей высших организмов, и человека в том числе. Он сохраняет морфологическую структуру тканей, предупреждает их быстрый автолиз. Участки пищевода, аорты, перикарда и твердой мозговой оболочки при хранении в иодиоле в течение 110 дней при температуре 18—24° сохраняют свою нормальную морфологическую структуру и вполне пригодны для трансплантации. Но даже такой блестящий эффект еще не обеспечивает в некоторых случаях успеха пересадки. Так, например, имплантация консервированной ткани в дефект пищевода, т. е. в явно инфицированную среду, где гомотрансплантат подвергается еще химическому воздействию слюны и

желудочного сока, не обеспечивает успеха при пластических операциях на пищеводе. Оказалось, опять-таки, что только иодиол обладает свойством предохранять участки гомотканей, предназначенные для пересадки, от быстрого лизиса под действием желудочного сока, почему пероральное назначение иодиола после гомопластики окончательных дефектов пищевода является совершенно обязательным.

Каждый врач в трудных и неопределенных случаях, раздумывая о том, показан или не показан иодиол больному, должен всегда учитывать по крайней мере две характеристики иодиола: во-первых, его нетоксичность — он не может принести никакого вреда больному (первая заповедь врача!) и, во-вторых, то, что микроэлемент иод нужен каждым 9 из 10 людей на Земле. По этим причинам вопрос о назначении иодиола в сомнительных случаях должен, конечно, решаться в положительном смысле. С антибиотиками, как известно, дело обстоит наоборот: в неопределенных случаях нужно помнить, во-первых, что все они в той или иной степени токсичны, а, во-вторых, малоэффективны, и потому от применения их без острой необходимости лучше отказаться.

### Химия иодиола и его модификации

Помимо описанного выше метода получения иодиола, мною были предложены и разработаны методы получения других антисептических препаратов, отличающихся по составу, физическим, химическим и физиологическим свойствам от официального препарата, выпускаемого промышленностью. Есть все основания предполагать, что эти свойства могут быть рационально использованы при лечении ряда заболеваний людей и животных.

Иодиол, как выше сказано, представляет продукт взаимодействия молекулярного (кристаллического) иода, иодистого калия и поливинилового спирта в водном растворе. Как известно (Мохнач, 1962), образование комплексного соединения иода с поливиниловым спиртом, в противоположность иодкрахмальной реакции, происходит только в присутствии иодида, например иодистого калия. Именно поэтому иодистый калий был применен для получения комплексного соединения иода с поливиниловым спиртом, которое входит в состав иодиола.

Мои неопубликованные экспериментальные данные показали, что повышение кислотности раствора иодиола увеличивает его антисептический эффект. С моей точки зрения, наиболее пригодным средством для этой цели является иодистоводородная кислота (водный раствор иодистого водорода HI). Как и следовало ожидать, в результате взаимодействия растворов иодистого водорода, кристаллического иода и поливинилового спирта был получен синий комплекс. В ходе этих исследований был найден и более простой способ получения цветного комплекса иода с поливиниловым спиртом. Как известно, водные растворы иодистого водорода разной концентрации, а значит и иодистоводородная кислота, обладают способностью легко окисляться кислородом воздуха, причем приобретают бурую окраску. Этот процесс идет уже при стоянии растворов в обычных условиях, а под действием света реакция окисления ускоряется. Принято считать, что в результате окисления в этих условиях в растворе получается молекулярный иод  $I_2$ . Мои исследования электронных спектров поглощения окисленных растворов иодистого водорода показали, однако, что полоса поглощения с  $\lambda_m \sim 460$  нм, отвечающая  $I_2$ , в спектре этих растворов отсутствует. Полученные абсорбционные спектры характеризовались тремя полосами поглощения с максимумами при  $\lambda = 226$ ,  $\sim 288$  и  $\sim 350$  нм. Из этого следует, что в окисленных растворах иодистого водорода иод находится в виде  $I^{1-}$ ,  $I_3^-$  и  $IO^-$  ( $I^{1+}$ ).



Возникает интересный вопрос: если интерпретация этих спектров правильна, то окисленный раствор иодистоводородной кислоты должен давать цветную реакцию (синее окрашивание) с раствором поливинилового спирта. Мои исследования (Мохнач, Русакова, 1960) механизма иодкрахмальной реакции показали, что образование синего комплекса возникает в результате взаимодействия крахмала с трийодидом  $I_3^-$ . Именно этот трийодид, идентифицируемый полосой поглощения в спектре при  $\lambda \sim 288$  нм, всегда присутствует в растворах окисленной иодистоводородной кислоты. Предположение подтвердилось: при взаимодействии окисленной иодистоводородной кислоты с раствором поливинилового спирта появилось интенсивно синее окрашивание раствора, что указывало на образование иодполимерного комплекса. В абсорбционном спектре раствора появилась характерная для иодполивинилового комплекса мощная полоса поглощения с  $\lambda_m \sim 600$  нм. Эти исследования показали, что для получения иодполивинилалкоголя в качестве иодного компонента необходим, как и при иодкрахмальной реакции,  $I_3^-$ , а не  $I_2$ .

При исследовании антимикробного действия полученного таким способом раствора иодполивинилалкоголя оказалось, что этот раствор, которому я дал название «Иодиол-2», обладает более сильным антимикробным эффектом, чем иодиол. Кроме того, иодиол-2 выгодно отличается от иодиола тем, что в его растворах отсутствует катион калия. Можно предположить, что присутствие этого катиона оказывает хотя и незначительный, но все же нежелательный эффект на мышцу сердца, особенно при консервации или обработке этого органа при пересадке. По этим соображениям я разработал следующий метод получения препарата «Иодиол-2».

В сосуд из стекла, нержавеющей стали либо эмалированный, емкостью в 1 л помещают 9 г поливинилового спирта, наливают 700—800 мл воды и оставляют на 1—6 часов для набухания полимера, чтобы повысить его растворимость.<sup>1</sup> Затем сосуд нагревают до 90—100° С в течение 0.5—3 часов до получения опалесцирующего, почти прозрачного раствора. По охлаждении раствора до комнатной температуры в сосуд приливают 3 мл продажной иодистоводородной кислоты удельного веса 1.4, спектр поглощения которой характеризуется 3 полосами с  $\lambda_m = 226$ ,  $\sim 290$  и  $\sim 350$  нм, и доводят водой до объема 1 л. Раствор приобретает темно-синий цвет.

Полученный раствор представляет прозрачную темно-синюю жидкость, устойчивую в течение неограниченного времени при хранении в закрытом стеклянном сосуде в обычных условиях при температуре 3—30° С.

Принимая во внимание свойства этого препарата, я рекомендовал применение иодиола-2 не только в качестве антисептического лекарственного препарата, но и для консервации тканей человека и животных.

Бактерицидная активность иодиола-2 в сравнении с иодиолом была исследована Н. А. Матыко по отношению к стафилококку и кишечной палочке. Она несколько выше, чем у иодиола.

Исследование возможной токсичности иодиола-2 было проведено в 1970 г. на Кафедре фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова И. Г. Болдиной и Т. В. Полозовой под руководством В. М. Виноградова. Опыты были выполнены по общеизвестным методикам на мышах, крысах, морских свинках, кроликах и кошках. Действие иодиола-2 на сердечно-сосудистую систему и дыхание исследовали на кошках, наркотизированных уретаном. Препарат вводили внутривенно, подкожно и через зонд в желудок. Подкожное и энтеральное введение иодиола-2 в дозах до 10 г/кг не сопровождалось изменением артериального давления и дыхания. При внутривенном введении препарата в дозах

<sup>1</sup> При использовании хорошо растворимого поливинилового спирта фазу набухания можно опустить.

до 5 г/кг наблюдались кратковременная остановка дыхания и снижение артериального давления с последующим восстановлением в течение 25 минут. При повторном введении эти реакции сохраняются. Электрокардиографическое исследование, выполненное на анестезированных кошках, показало, что после подкожного, энтерального и внутривенного введения иодиола-2 заметных отклонений в ЭКГ не отмечается. Таким образом, нет оснований ожидать каких-либо осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания после энтерального или подкожного введения препарата. Упомянутый выше значительный, хотя и кратковременный эффект после внутривенного введения препарата, очевидно, рефлекторной природы.

Изучение анорексигенного действия препарата производили на кроликах, которым в течение месяца ежедневно через зонд в желудок вводили иодиол-2 в дозе до 3 г/кг. Динамика веса подопытных кроликов при введении в течение месяца нарастающих доз препарата представлена

Т а б л и ц а 10  
Динамика веса кроликов при длительном введении  
нарастающих доз иодиола-2  
(По: Виноградов, Болдина и Полозова, неопубликованные  
данные)

Доза пре- парата, г/кг	Исходный вес	Вес животных через дни			
		7	14	21	30
—	1659	1650	1600	1630	1630
1.0	1950	1950	1830	1830	1980
2.0	1900	1800	1850	1920	1940
3.0	2500	2500	2559	2600	2450

в табл. 10. Изменение веса под влиянием длительного приема иодиола-2 не выходит за пределы физиологических колебаний и свидетельствует об отсутствии анорексигенного действия препарата.

Изучение острой токсичности иодиола-2 проводили в осенний период в опытах на мышах и крысах. Препарат вводили под кожу, через зонд в желудок и внутрибрюшинно. Однократное энтеральное и подкожное введение иодиола-2 в дозах до 10 г/кг не вызывало заметных изменений общего состояния животных. При внутрибрюшинном введении препарата в этих дозах у мышей и крыс наблюдали различной степени депрессию. В течение 24 часов после введения препарата гибели животных ни в одном случае не было, что дает основание считать препарат нетоксичным.

Влияние препарата на организм при многократном введении изучали в опытах на кроликах и морских свинках. Трех кроликам ежедневно в течение 30 дней вводили через зонд в желудок иодиол-2 в количестве 3 г/кг. Три кролика служили контролем, им вводили в том же объеме физиологический раствор. У всех животных до введения физиологического раствора и препарата трижды определяли исходные данные: количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, цветной показатель, анализ мочи. Результаты исследований показали отсутствие заметных различий в динамике перечисленных показателей у подопытных и контрольных кроликов. После проведения опытов кролики были забиты. Т. В. Полозовой в лаборатории Кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии у них было проведено патологоанатомическое исследование внутренних органов и гистологическое исследование сердца, печени, почек, щитовидной железы и слизи-

стой оболочки желудочно-кишечного тракта. Патологических изменений в исследованных органах не обнаружено.

В специальной серии опытов на морских свинках изучали влияние ингаляции иодиола-2 на эпителий дыхательных путей. С этой целью животных помещали в камеру, в которую в виде аэрозоля подавали препарат. Продолжительность экспозиции составляла 30 минут. Ингаляции производили ежедневно в течение 30 дней. После окончания последней ингаляции животные были забиты. Никаких патологических изменений со стороны эпителия дыхательных путей не обнаружено.

Полученные результаты дали возможность В. М. Виноградову, И. Г. Болдиной и Т. В. Полозовой сделать заключение, что иодиол-2 является нетоксичным препаратом, не кумулируется в организме и может быть применен в клинике при различных путях введения (отчет Фармакологическому комитету Министерства здравоохранения СССР).

Как я уже неоднократно указывал в своих работах (Мохнач, 1962 и др.), растворы молекулярного иода и его соединений в воде и других растворителях представляют собою гораздо более сложные системы, чем это принято думать. Совершенно естественно, что растворы соединений иода в присутствии высокополимеров (крахмал, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт) дают еще более сложные картины. Электронные спектры поглощения таких растворов демонстрируют это со всей очевидностью.

Мои первоначальные теоретические и экспериментальные исследования свойств водных растворов иода-иодида и поливинилового спирта показали, что раствор, содержащий иода кристаллического 1 г, иодистого калия 3 г, поливинилового спирта 9 г, воды до 1 л, названный впоследствии иодиолом, обладает такой совокупностью свойств, которая делает его очень ценным лекарственным препаратом. Это побудило меня наряду с исследованием биологических свойств и клинической эффективности иодиола при различных микробных заболеваниях приступить к изучению химических и физических свойств водных растворов иода в присутствии поливинилового спирта.

Я уже сообщал о том, что электронный спектр поглощения иодиола в интервале частот 220—800 нм имеет полосы поглощения с  $\lambda_m = 226, 288, \sim 350$  и  $\sim 600$  нм, соответствующие следующим компонентам иодиола:  $I^-$ ,  $I_3^-$ ,  $IO^-$  и комплексному соединению иода с поливиниловым спиртом (Мохнач, Зуева, 1961; Мохнач, 1962).

Принимая во внимание сочетание ряда поразительных биологических свойств в одном препарате, нельзя не задаться вопросом, чем это объясняется, с какой формой иода связаны эти уникальные эффекты иодиола, чем объяснить его нетоксичность.

Наши исследования активной формы иода и других галогенов привели к выводу, что биологически активной их формой является галоген в степени окисления 1+ (Мохнач, 1968). На этом основании естественно было предположить, что оксианион  $IO^-$ , заключающий иод в состоянии окисления 1+, является тем компонентом иодиола, который обуславливает его высокий антисептический эффект. Это соответствует и свойствам оксианиона  $IO^-$ , как они проявляются в растворах иодноватистой кислоты — сильнейшего окислителя.

В патентной литературе (Signaigo, 1948; Hyman, West 1948; Land, 1948) содержатся скудные сведения о получении пленок из твердых ориентированных поливинилборатов, содержащих иод. Известно, что они обладают повышенной прочностью по сравнению с пленками из иодполивинилалкоголя. Водные дисперсии поливинилбората, полученные при взаимодействии поливинилового спирта с раствором борной кислоты,

реагируют с иодом так же, как растворы амилозы, образуя комплексы интенсивно синего цвета (West, 1949).

Исследование смешанных соединений иода и бора с высокополимерами и выяснение механизма реакции их образования представляет большой теоретический интерес и может иметь гораздо более широкое прак-

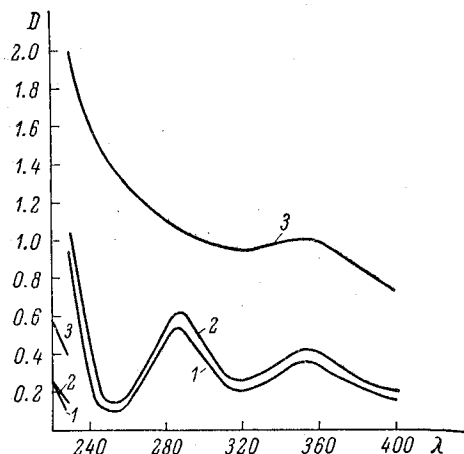


Рис. 10. Электронные спектры поглощения водных растворов (220–400 нм).

1 — 0.024%  $I_2$ , 0.25% ПВС; 2 — то же + 0.5%  $H_3BO_3$ ; 3 — то же + 4%  $H_3BO_3$ . Толщина слоя 0.0509–0.4107 см.

ставляет не только теоретический интерес, но имеет большое практическое значение.

Как известно (Мохнач, Зуева, 1961), получение иодного комплекса с поливиниловым спиртом без участия иодида в отличие от иодкрахмальной реакции не удастся (рис. 11, 1). Если же к водному раствору иода

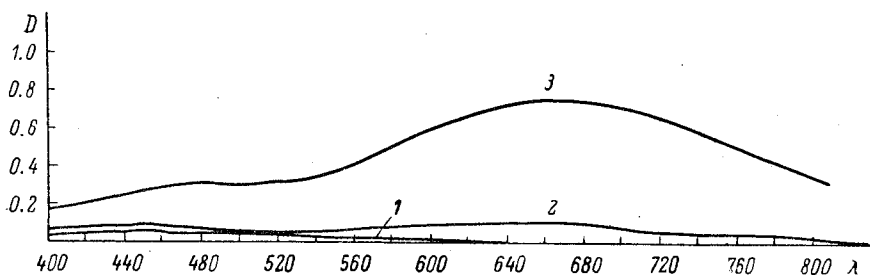


Рис. 11. Электронные спектры поглощения водных растворов (400–800 нм).

1 — 0.024%  $I_2$ , 0.25% ПВС; 2 — то же + 0.5%  $H_3BO_3$ ; 3 — то же + 4%  $H_3BO_3$ . Толщина слоя 0.1003 см.

с поливиниловым спиртом прибавить небольшое количество борной кислоты, то в видимой области появляется широкая полоса поглощения с  $\lambda_m \sim 650$  нм (рис. 11, 2), в то время как в УФ-области наблюдается лишь незначительное повышение оптической плотности (рис. 10, 2). Повышение концентрации  $H_3BO_3$  до 4 г/100 мл вызывает резкое повышение оптической плотности полосы с  $\lambda_m \sim 660$  нм (рис. 11, 3). Вместе с тем в УФ-области спектра исчезает полоса с  $\lambda_m \sim 288$ –290 нм, но полоса с  $\lambda_m \sim 350$  нм выражена вполне отчетливо (рис. 10, 3). Таким образом, с помощью  $H_3BO_3$  осуществляется включение сложного иона  $I_3^-$  в поли-

тическое значение, чем то, какое отмечено в зарубежной литературе. Как мною показано, при включении иода в молекулы полимеров, в частности поливинилалкоголя, образуются комплексы, заключающие иод в степени окисления 1+, чем объясняются их биологическая активность и цветность. Можно полагать, что изменение свойств бора при образовании комплекса с полимерами аналогично таковому иода, который в этих условиях усиливает свое антисептическое действие и теряет токсичность. Вполне естественно также предположить, что водные растворы иодполивинилбората должны обладать ценными лекарственными свойствами. Из этого следует, что изучение электронных спектров поглощения систем 1)  $I_2-H_3BO_3-PVC-H_2O$  и 2)  $I_2-KI-H_3BO_3-PVC-H_2O$  пред-

мер с образованием синего комплекса, подобно тому как это происходит при образовании иодкрахмального комплекса (Мохнач, Русакова, 1962). Необходимо отметить, что включение иона  $I_3^-$  в молекулу полимера подтверждается еще тем фактом, что в отсутствие поливинилового спирта полоса поглощения с  $\lambda_m \sim 288-290$  нм даже при высокой концентрации  $H_3BO_3$  не претерпевает никаких изменений и спектр поглощения системы  $I_2-H_3BO_3-H_2O$  ничем не отличается от абсорбционного спектра системы  $I_2-H_2O$ .

Как нами показано (Мохнач, Зуева, 1961), полоса поглощения с  $\lambda \sim 288-290$  нм является очень устойчивым элементом абсорбционного спектра системы  $KI-I_3^-$ -ПВС- $H_2O$  и сохраняется при отношении

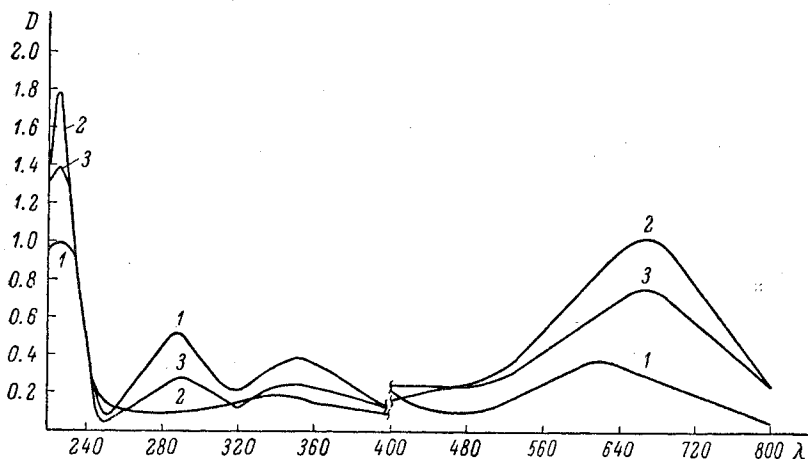


Рис. 12. Электронные спектры поглощения водных растворов подполивинилалкоголя и иодполивинилбората.

1 — 1% ПВС, 0.1%  $I_2$ , 0.3%  $KI$ ; 2 — то же + 3%  $H_3BO_3$ ; 3 — 0.25% ПВС, 0.1%  $I_2$ , 0.3%  $KI$  + 3%  $H_3BO_3$ . Толщина слоя 0.0063—0.0113 см.

0.0635 г  $I_2$  на 1 г ПВС; так как в спектре системы  $I_2-H_3BO_3$ -ПВС- $H_2O$  полоса с  $\lambda_m \sim 288-290$  нм при известных количественных соотношениях компонентов отсутствует, интересно исследовать систему  $KI-I_2-H_3BO_3$ -ПВС- $H_2O$ .

В спектре поглощения  $I_2-KI$ -ПВС- $H_2O$  имеются 4 полосы с  $\lambda_m$  226,  $\sim 288-290$ ,  $\sim 350$  и  $\sim 600$  нм (рис. 12, 1). При добавлении в этот раствор достаточного количества  $H_3BO_3$   $\lambda_m \sim 288-290$  нм полностью исчезает (рис. 12, 2). Таким образом, присутствие в растворе иодида калия не нарушает описанного выше механизма комплексообразования. Однако включение  $I_3^-$  в состав высокомолекулярного комплекса, связанное с исчезновением из спектра поглощения полосы с  $\lambda_m \sim 288-290$  нм, возможно только при достаточной концентрации ПВС. При том же содержании  $KI$ ,  $I_2$  и  $H_3BO_3$  в растворе, но при снижении концентрации ПВС до 0.25 г/100 мл полоса поглощения с  $\lambda_m \sim 288-290$  нм отчетливо выражена (рис. 12, 3). Необходимо отметить, что в присутствии  $KI$  прибавление к раствору  $H_3BO_3$  вызывает смещение полосы с  $\lambda_m \sim 610$  нм в сторону длинных волн.

Из сказанного следует, что: 1)  $H_3BO_3$  может заменить иодиды в цветной подполивинилалкогольной реакции; 2) при такой замене в абсорбционном спектре раствора наблюдается смещение полосы поглощения с  $\lambda_m \sim 610$  нм до  $\lambda_m \sim 660-680$  нм; 3) при достаточных концентрациях  $H_3BO_3$  и ПВС в спектрах поглощения систем  $I_2-H_3BO_3$ -ПВС- $H_2O$  и  $I_2-KI-H_3BO_3$ -ПВС- $H_2O$  исчезает полоса с  $\lambda_m \sim 288-290$  нм, соот-

ветствующая  $I_3^-$ , причем полоса с  $\lambda_{\text{ж}} \sim 350$  нм сохраняется; 4) бор включается в высокомолекулярный комплекс (иодполивинилборат) вместе с анионом  $I_3^-$ .

В нашей статье п. 4 был сформулирован кратко так: «бор входит в комплекс с анионом  $I_3^-$ » (Мохнач, Зуева, 1964 : 848), что ввело в заблуждение Д. А. Годину и Г. П. Фаермана (1967), которые поняли это так, что бор образует комплекс с анионом  $I_3^-$ . Между тем, наоборот, из текста нашей статьи следует, что бор не образует комплекса с  $I_3^-$ . Ведь мы особо подчеркнули, что электронный спектр поглощения системы  $I_2\text{—H}_3\text{BO}_3\text{—H}_2\text{O}$  даже при высокой концентрации  $\text{H}_3\text{BO}_3$  не претерпевает никаких изменений и ничем не отличается от спектра системы  $I_2\text{—H}_2\text{O}$ . По-видимому, наши уважаемые оппоненты не обратили на это внимания, так же, как и на ссылку в начале статьи на работу Уэста. Наши спектральные исследования подтвердили данные Уэста.

Не меньший интерес для раскрытия механизма образования и биологического действия, а также практического применения иодполивинилбората представляет получение и исследование его в неводных растворителях. Поливиниловый спирт растворяется, как известно, только в воде, гликолях и глицерине. Глицерин оказался наиболее пригодным для наших целей, так как он представляет практически нетоксичное вещество, обладающее очень ценным свойством легко проникать в глубокие слои тканей человека и животных. Благодаря этому создается возможность активного воздействия растворенных в нем лекарственных веществ на разнообразные патологические процессы, протекающие в глубоких слоях слизистых и кожи при различных повреждениях и инфекциях.

Так как глицерин является прекрасным растворителем как молекулярного иода, так и борной кислоты, все ингредиенты системы  $I_2\text{—ПВС—H}_3\text{BO}_3\text{—C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  могут взаимодействовать в высокодисперсной фазе и притом в отсутствие воды. Это дает основание предположить, что сложное комплексное соединение иода и бора с поливиниловым спиртом может образоваться в глицерине в отсутствие иодида и воды. С целью экспериментальной проверки этого предположения, а также для выяснения механизма комплексобразования в этих условиях и причины возможного биологического, в частности антимикробного, эффекта, я произвел исследование электронных спектров поглощения системы  $I_2\text{—ПВС—H}_3\text{BO}_3\text{—C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ . Исследуемые растворы готовили из дважды возогнанного кристаллического иода квалификации ч. д. а. и борной кислоты той же квалификации. Поливиниловый спирт содержал 2.9% остаточных ацетатных групп. Глицерин квалификации х. ч. дополнительно подвергали термическому обезвоживанию при  $150^\circ$ ; полноту обезвоживания контролировали безводным  $\text{CuSO}_4$ .

Спектрофотометрические измерения производили относительно безводного глицерина при комнатной температуре на спектрофотометре СФ-4А в интервале 220—800 нм. В исследуемом интервале глицерин не поглощал. В абсорбционном спектре системы  $I_2\text{—ПВС—H}_3\text{BO}_3\text{—C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  присутствуют три полосы поглощения с  $\lambda_{\text{ж}} \sim 290$ ,  $\sim 350$  и  $\sim 690$  нм. Таким образом, в УФ-области спектра сохраняются те же положения максимумов, что и в спектрах водных растворов иода в присутствии высокополимеров (поливинилового спирта, крахмала), но в видимой области полоса поглощения при  $\sim 600$  нм, характерная для спектра системы  $\text{KI—I}_2\text{—ПВС—H}_2\text{O}$ , отсутствует, а появляется новая мощная полоса поглощения с  $\lambda_{\text{ж}} \sim 670\text{—}700$  нм, которая документирует образование нового сложного комплексного соединения иода и бора с поливиниловым спиртом, т. е. иодиолбората в глицериновом растворе. Таким образом, можно констатировать, что в абсорбционном спектре системы  $I_2\text{—H}_3\text{BO}_3\text{—ПВС—C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  полосы поглощения при  $\lambda_{\text{ж}} \sim 290$ ,  $\sim 350$  и  $\sim 670\text{—}700$  нм принадлежат анионам  $I_3^-$ ,  $\text{IO}^-$  и комплексному соединению иода и бора с поливиниловым спиртом соответственно.

В спектре поглощения безводных глицериновых растворов иодполивинилалкогольбората (иодиолбората) повышение концентрации борной кислоты всегда вызывает некоторое уменьшение оптической плотности при  $\lambda_m \sim 290$  нм, свидетельствующее об уменьшении концентрации аниона  $I_3^-$ . Однако достигнуть полного исчезновения этой полосы из спектра раствора не удается даже при таких весовых отношениях  $H_3BO_3$  к  $I_2$ , как 200 : 1. Интересно, что при добавлении к глицериновому раствору иодполивинилбората воды в количестве 15—20% полоса при  $\lambda_m \sim 290$  нм из спектра раствора полностью исчезает и остаются только полосы при  $\lambda_m \sim 350$  и  $\lambda_m \sim 670$  нм.

Резкое увеличение в спектре глицеринового раствора иодполивинилбората оптической плотности при  $\lambda_m \sim 670$ —700 нм с повышением концентрации  $H_3BO_3$  свидетельствует об увеличении концентрации цветного комплекса. Образование последнего происходит в две стадии: присоединение к поливиниловому спирту борной кислоты с образованием поливинилбората, а затем присоединение к поливинилборату иода в виде трииодида  $I_3^-$  с образованием сложного высокомолекулярного комплекса — иодполивинилбората, или иодиолбората, как его я назвал. Правильность такого представления о механизме комплексообразования подтверждается серией опытов, в которых при постоянной концентрации в растворах поливинилового спирта и борной кислоты (0.5 г ПВС + 3 г  $H_3BO_3$  в 100 мл глицерина) концентрация  $I_2$  варьировала в пределах 0.02—0.1 г в 100 мл глицерина. С увеличением в растворах концентрации  $I_2$  в абсорбционных спектрах наблюдается возрастание величины оптической плотности при  $\lambda_m \sim 660$ —700 нм, что указывает на увеличение концентрации цветного комплекса. Исследование этих растворов на протяжении 15—20 суток показывает, что состояние равновесия системы при указанных концентрациях ингредиентов наступает на 6—7-е сутки. Эти однозначные изменения в спектрах растворов указывают, во-первых, на то, что иод принимает участие в формировании цветного высокомолекулярного комплексного соединения иода и бора с поливиниловым спиртом в безводных глицериновых растворах, и, во-вторых, на то, что иод включается в состав комплекса в виде трииодида  $I_3^-$ , который соответствует, как сказано, полосе поглощения при  $\lambda_m$  290 нм.

В системе  $I_2$ —ПВС— $H_3BO_3$ — $C_3H_5O_3$ , по-видимому, создаются условия для спирализации линейной структуры поливинилбората под действием иода с образованием иодной цепочки по оси спирали. При этом, возможно, происходит увеличение расстояния  $I^{1+}$ — $I^{1-}$  в поляризованных молекулах иода, т. е. увеличение диполя, чем и объясняется батохромный эффект.

Получение высокомолекулярных комплексов иода и бора представляет, конечно, большой теоретический интерес, но не меньшее значение я придавал его биологическим свойствам. Введение в комплекс наряду с таким мощным антисептиком, как иод, другого антисептика — бора (в виде борной кислоты) может усилить его антисептический эффект, особенно в тех случаях, когда в качестве растворителя применяется глицерин. Даже замена в обычном иодиоле воды наполовину глицерином вызывает в определенных случаях разительное повышение клинического эффекта препарата. Об этом говорит опыт применения водно-глицеринового раствора иодиола в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения РСФСР (Москва) и в 1-м Ленинградском медицинском институте.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> См. главы XV и XI соответственно.

## ИОДИНОЛ КАК ДЕЗИНФЕКТАНТ

Печальный парадокс нашего времени заключается в том, что применение в лечебных целях таких, казалось бы, могучих средств, как антибиотики и сульфаниламиды, создало неожиданные огромные трудности, в том числе стафилококковую проблему. Неудержимый рост стафилококковых инфекций представляет страшную угрозу, в борьбе с которой испытывали и применяли огромное число всевозможных химических, биологических и физических средств и методов. Самый факт прогрессирующего расширения биологической территории, которую занимают стафилококки и в меньшей степени некоторые другие резистентные к антибиотикам представители патогенной флоры, указывает на недостаточную эффективность всех этих средств борьбы.

В предыдущей главе я писал о тех парадоксальных экологических отношениях, какие складываются в микробном мире учреждений хирургического профиля.

Как известно, стафилококки в настоящее время очень широко распространены во внешней среде. Основной сферой их обитания является слизистая оболочка носа (Олевский, 1946; Харац, 1949, и др.) и полости рта. 30—50% здоровых людей являются носителями патогенных стафилококков. В больницах число носителей достигает 88.8% (Briggs, 1957).

Профилактическая санация верхних дыхательных путей у больных и медицинского персонала вызывает непреодолимые затруднения. Ряд зарубежных авторов с большим или меньшим успехом применяли с этой целью следующую процедуру. Все лица, находящиеся в стационаре, должны систематически 3—4 раза в день полоскать полость рта дезинфицирующими растворами (борная кислота, марганцевокислый калий, фурацилин и т. п.). Одновременно в полость носа вводят мази или кремы, содержащие различные антибиотики и дезинфектанты — фурацилин, хинозол, эритромицин, лизоцин в сочетании с экмоновоциллином, неомицин с хлоргексидином, неомицин с бацитрацином и полимиксином и т. д., и т. п. Г. Н. Чистович дает этому методу такую оценку: «Если это мероприятие осуществляется неуклонно, под строгим контролем и достаточно тщательно, то приводит к сокращению циркуляции патогенных стафилококков в стационаре, хотя и не обеспечивает ликвидации носительства. Однако следует учесть его обременительность, а также то обстоятельство, что некоторые химикаты при длительном применении раздражают слизистые оболочки, а массовое использование антибиотиков способствует повышению устойчивости к ним стафилококков, обитающих в организме больных и носителей. Поэтому целесообразно прибегать к описываемому приему лишь в случае серьезной необходимости, используя его на протяжении ограниченного срока в качестве одного из элементов борьбы с уже развившейся в стационаре вспышкой стафилококковых инфекций» (1969 : 90—91).

Впоследствии в случае какого-нибудь заболевания «санитарованный» подобными методами организм окажется незащищенным перед инфекцией. Такую «санацию» нельзя назвать ни рациональной, ни гуманной.

Насколько скромны результаты борьбы со стафилококками даже при таких обременительных методах, показывает опыт главной больницы г. Мальмё в Швеции. Больница имеет 3 тыс. коек. Ежедневная влажная уборка с горячей водой, раз в неделю с 0.1%-м раствором хлорсодержащих препаратов. Ежедневная протирка коек и мебели этими растворами при подозрении на инфекцию. Белье инфекционных больных перед стиркой обрабатывают раствором формалина. Руки персонала после каждого больного моют раствором хлора в 70%-м спирте. Регулярно исследуют микрофлору носа и зева у работников больницы с явлениями стафилококковой инфекции. В результате с 1960



по 1962 год число резистентных штаммов снизилось на 33.5%. За 7 лет (1960—1966) число случаев «внутрибольничной» инфекции снизилось во всех отделениях больницы, за исключением отделения пластической хирургии — повышение с 7 до 19.5% и ортопедии — с 4.7 до 7.5% (Juhlin, 1970).

Г. Н. Чистович (цит. соч.) считает, что следует отказаться от шаблонного применения антибиотиков и назначать их только по прямым показаниям. Он полагает, что при «чистых операциях» антибиотиков следует вообще избегать. Применять их можно только при массивных загрязнениях травматических повреждений, несомненном инфицировании тканей и т. п.

Поскольку применяемые в настоящее время препараты сокращают иногда циркуляцию патогенных стафилококков, но ликвидации носительства не обеспечивают, возникает вопрос: на чем основывается рекомендация описанных профилактических схем? Такие слабые антисептики, как борная кислота или марганцевокислый калий назначают, очевидно, на том основании, что антибиотики не только малоэффективны, но и вредны, и, наоборот, антибиотики назначают потому, что антисептики не приносят успеха. А в общем те и другие назначают потому, что, во-первых, они при разумном применении дают хоть небольшой успех, а, во-вторых, и это главное, потому, что нет ничего лучшего.

Что же касается «чистых» операций, то с бактериологической точки зрения их нет вообще. Можно только надеяться на то, что в ряде случаев организм справится с инфектом и без антисептики — с помощью только одной асептики. Но определять показания к применению антибиотиков тем, насколько «массивно» загрязнение раны, совершенно невозможно. Одна рана может быть массивно инфицирована сапрофитами или малопатогенными штаммами, а другая совсем мало поражена высокопатогенными возбудителями какой-нибудь опаснейшей инфекции (столбняк, сибирская язва и т. п.). Судьба больных в этих двух случаях будет, конечно, неодинакова.

Несомненно, очень важным методом борьбы со стафилококковыми инфекциями является дезинфекция стен, полов, потолков, инвентаря растворами антисептиков — хлорамина, лизола и т. п., но, как показывает опыт больницы г. Мальмё и всех остальных больниц на земном шаре, ныне применяемые средства и методы не дают решения этой проблемы.

Другой исключительно важной проблемой является дезинфекция рук хирурга. Проблема обеззараживания рук хирурга и кожи больного имеет очень длинную историю. Уже великий Гиппократ хорошо понимал значение этой проблемы. Он указывал врачам на необходимость стричь ногти и мыть руки перед хирургическими операциями. Два с половиной тысячелетия прошло с тех пор, а проблема обеззараживания рук хирурга, обработки кожи больного и поверхности ран удовлетворительного решения не нашла и до нашего времени. И это несмотря на огромные успехи современной химии, которая предложила с этой целью множество дезинфектантов. Совершенно ясно, что именно множество предлагаемых и испытываемых дезинфицирующих средств указывает на их недостаточную эффективность либо нежелательные побочные действия. Поскольку почти все хирургические операции производят в стерильных перчатках, нередко считают, что тщательная обработка кожи рук не имеет особого значения. Между тем опыт показывает, что перчатки не гарантируют стерильности рук хирурга. Самым надежным антисептическим средством, как известно, является йод, предложенный в виде спиртового раствора Н. М. Филончиковым для обработки операционного поля еще в начале века (Филончиков, 1904). И по сей день все хирурги считают метод предоперационной обработки кожи йодом наилучшим. К сожалению, препараты молекулярного йода вызывают сильное раздражение кожи, контактные дерматиты,

аллергические реакции, нагноения после расчесов кожи со всеми их последствиями. Вполне естественно, что на протяжении десятков лет продолжались упорные поиски антисептиков, которые могли бы заменить иод. Их нашли много (этиловый спирт, хлорамин, диацид, нашатырный спирт, хромовая и пикриновая кислоты и ряд других препаратов), но все они имели те или иные недостатки, а по эффективности уступали иоду, который в этом отношении никогда не имел и не имеет соперников.

Особой и очень важной проблемой хирургической асептики является обеззараживание поверхности открытых тканей — послеоперационных ран, травматических повреждений, язв, разнообразных обширных кожных заболеваний с нарушениями кожного покрова, ожоговых поверхностей и т. п. Для этого обычно применяют слабые, а следовательно, малоэффективные растворы антисептиков — хлорамина, хинозола, фурацилина, гексахлорофена, диацита и т. п. Некоторые иностранные хирурги рекомендуют для орошения ран и смачивания марли при перевязках «полибактрин» — смесь антибиотиков неомицина, бацитрацина и полимиксина. С такими рекомендациями нельзя согласиться, как и вообще с применением антибиотиков в подобных случаях, так как они, во-первых, малоэффективны, а, во-вторых, способствуют развитию и распространению стафилококковой флоры.

Необозримая литература вопроса однозначно свидетельствует, что во всех странах в настоящее время указанные проблемы не нашли еще вполне приемлемых решений. Антибиотики для местного применения по указанным выше причинам не только не пригодны, но даже противопоказаны, а известные ныне антисептики в допустимых концентрациях, как показывает опыт, цели также не достигают. Естественно поэтому, что все исследователи проблемы единодушно указывают на необходимость дальнейших исследований в этой трудной области. Огромное большинство работ, и не только клинических, посвящено изучению уже известных препаратов в их бесконечных сочетаниях, чередованиях, модификациях, концентрациях, различных фармацевтических формах, разных растворителях и т. д., и т. п. Думается, что дальнейшие исследования такого рода ничего хорошего не обещают, так как положение в этой области все ухудшается. Опыт всех медицинских учреждений хирургического профиля во всех странах указывает на то, что решение ряда проблем хирургической асептики возможно только с помощью нетоксичных эффективных антисептиков широкого спектра действия. За последние годы «особое внимание исследователей привлекают дезинфицирующие свойства иодофоров с широким спектром бактерицидного, вирулицидного и фунгицидного действия» (Федяев, Морозов, 1969 : 109). «Перспективным для практических условий является применение поливинилпирролидон-иода с целью обеззараживания рук персонала детских поликлинических учреждений и инфекционных больниц: водные 0.5%-е растворы этого препарата оказывали четкое антимикробное действие на кишечную палочку в течение 1.5 часов» (там же : 111).

Л. З. Скала (1968) изучил антимикробную активность 16 так называемых иодофоров, полученных на основе синтетических поверхностно-активных веществ или растворимых в воде высокополимеров. Эти исследования показали, что все 16 препаратов иода обладают широким антимикробным спектром, фунгицидным и противовирусным эффектом, причем наиболее эффективными из них являются иодполивинилпирролидон и ланолин-иод. Режимы обеззараживания иодофорами рук, хирургических перчаток и кожи проверены в клиниках Москвы. Интересны сравнительные данные, полученные Л. З. Скала при обработке рук и перчаток. При обработке рук эксфузионистов раствором иодполивинилпирролидона обеззараживающий эффект достигается в 100% случаев и сохраняется

на этом уровне в течение 45 минут как при работе в перчатках, так и без них. При обработке рук по способу Спасокукоцкого-Кочергина из 300 смывов стерильными оказались 86%. После обработки перчаток сулемой из 300 смывов отсутствие роста наблюдали только в 60% случаев. Обработка кожи локтевых сгибов иодполивинилпирролидом (1040 опытов) обеспечила стерильность в 97—99% случаев, в то время как обработка 5%-м раствором иода (600 опытов) обеспечила стерильность только в 83—87% случаев.

Как видно из сказанного, иодполивинилпирролидон представляет превосходный антисептик. Очень интересными свойствами обладает и сам пирролидон, на что за границей уже давно обратили внимание. Поливинилпирролидон представляет полимер винил- $\alpha$ -пирролидона. По своему строению он сходен с некоторыми продуктами распада гемина, но содержит гораздо больше пиррольных колец. Это белый порошок, хорошо растворимый в воде и многих органических растворителях, гигроскопичный, устойчивый при хранении.

Физиологический раствор хлористого натрия, содержащий 2.5—3.5% поливинилпирролидона, под названием «перистон» широко применяется при шоке на почве травм, кровопотерь и тяжелых ожогов в качестве плазмозамениителя (Schulz, 1941; Cordice et al., 1953a, 1953b; Cordice, Scudder, 1954, и др.). Экспериментально и клинически препарат был исследован Гехтом и Веезе (Hecht, Weese, 1943).

Бенгольд и Шуберт (Bennhold, Schubert, 1943) показали в эксперименте путем диффузии в желатину и катафоретически, что поливинилпирролидон наряду со своим физическим сходством с протеинами плазмы обнаруживает биологическое сходство своей способностью адсорбировать (абсорбировать? — В. М.) как физиологические, так и чуждые организму вещества, например билирубин, витамины  $B_1$ , С и  $P_1$ , цитрин, лактофлавин, протозил, атэбрин, эозин, конгорот, метиленовую синьку, метилвиолет, сахар, мочевины, креатинин и, что очень важно, токсины дифтерии, tetануса и ботулизма. Очень интересно, что поливинилпирролидон обладает способностью переводить в растворимое состояние такое вещество, как конгорот.

Бенгольд (Bennhold et al., 1950) приводит очень интересные данные, полученные в его клинике Шубертом. Поливинилпирролидон (коллидон) оказывает влияние на процессы транспортировки различных веществ в животном организме, в том числе таких, которые сами по себе не обладают способностью проходить через почечный фильтр. При внутривенной инъекции кролику диамиринблау не наблюдается выделения красителя ни печенью, ни почками, но если через много дней после этой инъекции ввести кролику внутривенно поливинилпирролидон, краситель исчезает из плазмы и выделяется почками.

Замечательным свойством поливинилпирролидона является его способность в комплексе с различными биологически активными веществами усиливать и пролонгировать их действие при введении такого комплекса в организм высших животных и человека. Это явление впервые наблюдал Дютман (Düttman, 1941), применивший для перидуральной сегментарной анестезии поливинилпирролидон с пантокакаином. Такой метод давал возможность продлить действие пантокаина с 3 до 5—6 часов и более. Эта особенность поливинилпирролидона была использована во Франции, Англии и США, особенно для продления действия антибиотиков при интрамускулярном введении.

В 1951 г. Шеланский и Кантор (Cantor, Shelanski, 1951) начали исследования детоксикационных свойств поливинилпирролидона по отношению к неорганическим токсическим веществам. В эксперименте на белых крысах при пероральном введении поливинилпирролидона с иодом они

обнаружили снижение токсических свойств иода по сравнению с такими в растворе Люголя и иодной «настойке», вводимых без поливинилпирролидона. Авторы при этом обнаружили изменение цвета раствора иода, а также других физических его свойств.

Кантор и Шеланский исследовали *in vitro* антимикробные свойства образовавшегося таким образом иодполивинилпирролидона и убедились в том, что антисептическое действие иода против бактерий, вирусов и простейших не снизилось от включения его в молекулу полимера. Было показано также, что действие иода в форме комплекса пролонгировалось по сравнению с неорганическими препаратами иода. Исследование токсичности иодполивинилпирролидона на крысах-альбиносах показало, что  $LD_{50}$  — срединная летальная доза — для комплекса была в три с лишним раза выше, чем для раствора Люголя с тем же содержанием свободного иода (Cantor, Shelanski, 1951; Shelanski, Shelanski, 1956). Снижение токсичности иода при соединении его с поливинилпирролидом выражается и в том, что он не раздражает кожи и слизистых оболочек, поверхности ран (Siggia, 1957). Нетоксичность иодполивинилпирролидона и широкий спектр его антимикробного действия позволили применить его в хирургической практике в качестве дезинфектанта (Garnes et al., 1959; Connell, Rousselot, 1964, и др.). Клинические исследования лечебного действия при некоторых заболеваниях кожи и слизистой оболочки полости рта (сикозы, экзема, варикозные язвы, молочница, грибковые и бактериальные поражения) показали, что иодполивинилпирролидон является эффективным и нетоксичным препаратом. Иодполивинилпирролидон входит в состав препарата «Isodine», выпускаемого в США.

Иодполивинилпирролидон обладает свойствами, которые должны были глубоко заинтересовать самые широкие круги врачей разных специальностей — хирургов, акушеров, гинекологов, дерматологов, педиатров и других. Казалось бы, нетоксичный препарат такого широкого спектра действия может в очень многих областях медицины успешно конкурировать с пенициллином и со всеми другими антибиотиками. Тем не менее этого не произошло, и нам кажется, что причина этого лежит в эмоциональной сфере. Те чувства восторженного изумления, которые были вызваны не только у врачей, но у всех хоть сколько-нибудь знакомых со свойствами антибиотиков, особенно пенициллина, несомненно, мешали трезвому научному анализу их отрицательных сторон и пониманию свойств новых антисептиков. Можно было бы предположить, что очень сложный синтез поливинилпирролидона виной тому, что иодполивинилпирролидон не получил широкого распространения, но ведь получение пенициллина тоже далеко не просто. К тому моменту, когда были открыты некоторые замечательные свойства иодполивинилпирролидона, прежде всего его антисептическое действие, свойства антибиотиков были хорошо известны. При обработке хирургических ран, язв, ожоговых травм и т. п. ни один антибиотик ни тогда, ни теперь не может идти в сравнение с иодполивинилпирролидом.

В СССР обратили внимание на иодполивинилпирролидон совсем недавно. Этот иностранный препарат получил у нас высокую и, конечно, заслуженную оценку на самом высоком уровне, его рекомендуют в качестве высокоэффективного дезинфектанта. Работы наших авторов представляют, по существу, проверку зарубежных исследований. А между тем, на мой взгляд, не меньшего внимания заслуживает отечественный препарат иодиол, сфера медицинского применения которого гораздо шире, чем американского препарата. Кроме того, очень сложный синтез поливинилпирролидона делает иодполивинилпирролидон дорогим и труднодоступным препаратом в сравнении с иодиолом — препаратом очень доступным и очень дешевым. Благодаря этому иодиол находит широкое

применение в ветеринарии при лечении желудочно-кишечных и многих других заболеваний сельскохозяйственных животных. В этой очень важной сфере иодполивинилпирролидон не может найти применения.

Иодиол предложен мною в качестве лекарственного препарата антисептического действия в 1959 г. Как показали дальнейшие исследования физиологической активности иодиола, его лечебный эффект при бактериальных, вирусных и грибковых заболеваниях человека и животных прежде всего связан с его высоким антисептическим эффектом. Во многих случаях антимикробное действие иодиола в самых неблагоприятных условиях оказывает решающее положительное влияние на исход заболевания. Из этого следует, что с наименьшим успехом иодиол может быть применен в качестве дезинфектанта в прямом смысле — для дезинфекции рук и кожи, дыхательных путей медицинского персонала, аппаратуры и проч. Практика применения иодиола с этой целью в родильных домах, хирургических клиниках, амбулаториях, детских учреждениях и т. п. превзошла наши ожидания.

Познакомимся с некоторыми результатами применения иодиола в этих учреждениях.

А. Е. Епифанов (1967) очень остроумно и широко использовал иодиол в качестве лечебного средства и дезинфектанта в оригинальной, довольно сложной установке при лечении эмпием плевры главным образом туберкулезного происхождения. Вакуумная установка состоит из соединенных между собою при помощи каучуковых трубок вакуумных сосудов, универсального медицинского манометра, сифона для введения иодиола, вакуумной иглы. Вся эта система заполнена иодиолом и может эффективно функционировать только в условиях полной стерильности ее, которая и обеспечивается иодиолом. Операционное поле обрабатывают также раствором иодиола, протирая кожу ватным тампоном, смоченным иодиолом. После окончания работы вакуумные банки для отсоса содержимого плевры, резиновые шланги, иглы, краники, перчатки и медицинский инструментарий промывают водопроводной водой и заливают раствором иодиола на 5—10 мин. Как показал бактериологический контроль (400 исследований), этого срока вполне достаточно для надежной дезинфекции даже такого очень сложного объекта. По этому методу за несколько лет было произведено свыше 60 тысяч вакуумных пункций, и ни разу не было отмечено занесения вторичной флоры в плевральную полость.

В связи с исключительной эффективностью иодиола как дезинфектанта обращают на себя внимание уникальные результаты его применения при химических ожогах глотки и пищевода, подробнее описанные в главе XVII. Хорошо известно, что надежная стерилизация даже нормальных слизистых оболочек, например в профилактических целях, — вещь нелегкая. Тем больше трудностей возникает, когда дело касается патологически измененных слизистых оболочек, особенно с глубокой зоной некроза. И задача становится совсем невыполнимой с помощью существующих сейчас средств, когда речь идет о такой тяжелейшей патологии, как химические ожоги глотки и пищевода. Уникальные результаты, полученные И. В. Мохнач в результате применения при химических ожогах иодистого крахмала (амилоидина) и иодиола, представляют бесспорное доказательство того, что эти иодполимеры являются высокоэффективными дезинфектантами.

Выше я вкратце обрисовал то тяжелое положение, какое парадоксально сложилось в последнее время в медицинских стационарах хирургического профиля, и в частности в родильных домах. Приведем несколько примеров того, как изменилось это положение, когда в родильных домах стали применять в качестве дезинфектанта иодиол.

Впервые по моему предложению иодиол был применен в 1963 г. в родильном доме № 1 Василеостровского района Ленинграда, который представляет клиническую базу Кафедры акушерства и гинекологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. До применения иодиола в родильном доме строго соблюдали обычный санитарно-эпидемический режим, применяли различные дезинфицирующие средства, кварцевание палат, систематическую обработку рук и носоглотки персонала и т. п. С 1963 г. во всех отделениях родильного дома начали широко применять в качестве дезинфектанта и лечебного средства иодиол. Препарат применяли для санации носоглотки и дезинфекции рук персонала в детском и родильном отделениях. В родильном отделении после обычной обработки с мылом и щеткой руки погружают на несколько секунд в эмалированный тазик с иодиолом. Этого достаточно, чтобы получить гораздо более надежный стерилизующий эффект, чем от всех ранее применявшихся дезинфектантов (хлорами, спирт и т. п.). «Подобная обработка производится врачами и акушерками перед влагалищными исследованиями в родах, перед приемом родов и перед некоторыми акушерскими операциями. В отделении новорожденных после одно-

кратного предварительного мытья рук водой, щеткой и мылом в начале смены медицинских сестры и врачи перед каждым осмотром, пеленанием или туалетом новорожденного погружают руки в тазик с раствором иодиола. При этом в течение всего рабочего дня или рабочей смены раствор иодиола не меняют. Как в родильном, так и в детском отделении неоднократное применение иодиола не вызывало раздражения рук, наоборот, персонал этих отделений пользуется раствором иодиола охотно, так как он в некоторой степени смягчает кожу. При регулярных бактериологических исследованиях смывов с рук персонала, проводимых в плановом порядке после обработки их вышеизложенным способом, рост бактериальной флоры не обнаруживался (Васильева, и др., 1967 : 97—98).

Иодиол с успехом применяется с целью профилактики маститов у кормящих матерей для обработки сосков и трещин сосков перед кормлением детей. За период применения иодиола у кормящих матерей значительно снизилось число гнойных маститов, а в течение 1969 г. не было ни одного случая гнойного мастита.

За 1963—1969 гг. в родильном доме не было вспышек стафилококковой инфекции. За этот период принято свыше 20 тысяч родов.

Количество гнойничковых заболеваний кожи и подкожной клетчатки у новорожденных детей резко снизилось. До применения иодиола гнойничковые заболевания кожи новорожденных наблюдались в 2.4—3.9% случаев. После применения иодиола получены следующие результаты: в 1964 г. — 0.5% случаев, в 1965 — 0.8, в 1966 — 0.6, в 1967 — 0.4, в 1968 — 0.1, в 1969 — 0.2.

В официальной характеристике препарата, направленной в Фармакологический комитет Министерства здравоохранения СССР 13 мая 1970 г., главный врач родильного дома № 1 Н. Д. Красько пишет: «На основании вышеизложенного считаем целесообразным широкое внедрение иодиола в акушерскую и детскую практику, так как иодиол, обладая выраженным бактерицидным действием, является высокоэффективным дезинфектантом. Простота применения делает его незаменимым в комплексе дезинфицирующих средств».

С 1 ноября 1965 г. иодиол применяется в другом ленинградском родильном доме — им. проф. Снегирева — для обработки рук персонала перед акушерскими операциями и влажными исследованиями. За этот период принято свыше 10 тысяч родов. В детском отделении иодиол применяют для обработки рук персонала и санации верхних дыхательных путей. За указанный период пемфигуса, пиодермии и других кожных заболеваний у детей не наблюдалось. При систематическом бактериологическом исследовании смывов с рук после обработки их иодиолом роста бактериальной флоры обнаружено не было.

В своем заключении, направленном в Фармакологический комитет МЗ СССР 13 мая 1970 г. главный врач родильного дома им. проф. Снегирева А. А. Братанчук и врачи О. И. Бобкова, Э. С. Овчарова и З. И. Разумовская пишут: «На основании опыта работы родильного дома им. проф. Снегирева за 1965—1970 гг. следует считать, что иодиол является эффективным антисептическим препаратом, который необходимо широко внедрить в практику работы родильных домов».

Как известно, еще большие трудности в борьбе с инфекциями, в особенности со стафилококковыми, возникают в родильных домах для преждевременных родов. Стафилококковыми инфекциями поражаются прежде всего недоношенные дети. По данным Смита (Smith, 1958, цит. по: Чистович, 1969), они болеют вчетверо чаще, чем рожденные в срок. Поэтому особый интерес представляют результаты применения иодиола в родильных домах подобного профиля. Специализированный родильный дом Куйбышевского района Ленинграда для преждевременных родов на 200 коек функционирует с мая 1964 г. Так как причиной большого числа осложнений в родах (60—70%), высокой детской заболеваемости среди недоношенных детей (30—36.2%), а также главной причиной преждевременного прерывания беременности являются инфекционные заболевания матерей, в этом родильном доме санитарно-эпидемиологическому режиму уделяется исключительное внимание. Весь персонал, приступая к работе после прохождения санпропускника, работает в стерильных халатах, руки обрабатывал 0.25%-м раствором хлорамина. Дезинфекцию помещений производили 0.5%-м раствором хлорамина с обязательным включением бактерицидных ламп. Систематически проводили бактериологический контроль путем анализа смывов с рук персонала и с мягкого инвентаря. С декабря 1964 г. по июнь 1966 г. ЛОР-врач производил систематический осмотр и санацию носоглотки персонала. Несмотря на все эти меры, в этот период работы родильного дома не только не удалось получить снижения числа заболеваний, но был отмечен значительный рост гнойничковых заболеваний кожи и подкожной клетчатки среди недоношенных детей. Так, в 1964 г. их было 2.7%, а в 1966 — 9.2%. С 1967 г. в комплексе мероприятий по санитарно-эпидемиологическому режиму в отделении новорожденных для обработки рук и пеленальных столов, а также для санации носоглотки персонала применяют иодиол. В связи с этим отмечено значительное уменьшение гнойничковых заболеваний кожи и подкожной клетчатки у детей: в 1967 г. — 0.9%, в 1968 — 1.3%, в 1969 — 0.6%, т. е. заболеваемость снизилась в 10—15 раз по сравнению с 1966 г. За эти три года в родильном доме не было вспышек заболеваний как среди детей, так и среди матерей. Всего было принято 3949 детей. За это время было

сделано в порядке бактериологического контроля 1200 смывов с рук персонала и с мягкого инвентаря. Роста флоры ни в одном случае обнаружено не было. На основании этих данных, направленных в Фармакологический комитет МЗ СССР 13 мая 1970 г., главный врач С. И. Князева сделала следующее заключение: «Практика применения иодиола в родильном доме Куйбышевского района Ленинграда за 1967—1969 гг. показывает, что иодиол обладает выраженным бактерицидным действием и является одним из наиболее эффективных дезинфицирующих средств в комплексе мероприятий по санитарному режиму и должен широко применяться как в детской, так и в акушерской практике».

Одним из самых тяжелых осложнений послеродового периода у кормящих матерей является гнойный мастит. По литературным данным (Höreth, Heiss, 1957; Zenker, 1957), возбудителем послеродовых маститов является золотистый стафилококк — очень вирулентный микроб, нечувствительный к ряду антибиотиков. В большинстве случаев инфицирование молочных желез происходит через трещины кожи сосков, причем проникновение инфекции в ткань железы происходит не только при явных трещинах, но и при самых незначительных, часто совершенно невидимых. Из этого следует, что для профилактики маститов недостаточно даже самого тщательного соблюдения обычных гигиенических правил, но необходимо систематическое местное применение на область сосков бактериостатических или антисептических средств. Е. Т. Васильева, А. В. Капшинский и Г. Г. Хечинашвили (Кафедра акушерства и гинекологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова) применили для профилактики маститов водно-глицериновый раствор иодиола, поскольку водный раствор препарата, как показал опыт, оказался в этом отношении менее эффективным.

Методика применения, предложенная авторами, сводилась к следующему. «После каждого кормления на область обоих сосков накладывали небольшие марлевые салфетки, смоченные водно-глицериновым раствором иодиола. Салфетки держались на сосках в течение 10—15 минут. Применение иодиола начиналось после первого кормления и продолжалось в течение всего времени пребывания женщины в стационаре» (Васильева и др., 1962 : 78). Авторы подчеркивают, что условия применения иодиола были особенно неблагоприятны. Профилактическую обработку сосков иодиолом проводили в двух (II и III) послеродовых отделениях клиники, в которые помещаются заведомо инфицированные родильницы (нагноительные процессы различной этиологии и локализации, различные кожные заболевания, послеродовые инфекционные заболевания и др.). Инфицирование сосков в этих условиях вполне естественно.

С октября 1960 по март 1961 г. водно-глицериновый раствор иодиола был применен у 374 кормящих матерей, находившихся во II и III послеродовых отделениях. За это же время через физиологическое I послеродовое отделение клиники прошло 1103 родильницы (кормящие матери), которым производили обработку сосков фурацилиновой мазью или синтомициновой эмульсией. Условия режима и ухода во всех отделениях были одинаковыми. Трещины сосков чаще всего появлялись на 4—5-й день послеродового периода, что подтверждается многочисленными литературными данными (табл. 11). Общее количество трещин сосков у родильниц, находившихся в физиологи-

Таблица 11

Частота появления трещин сосков и маститов у родильниц в физиологическом (I) и обсервационных (II и III) послеродовых отделениях с октября 1960 по март 1961 г.

(По: Васильева и др., 1962 : 79)

Послеродовое отделение	Общее число женщин	Трещины сосков				Маститы	
		до 4-го дня	на 4—5-й день	после 5-го дня	всего	серозные	гнойные
I	1103	40	178	149	367	14	Нет
	100	3.6	16.1	13.5	32.2	1.2	
II—III	374	6	17	12	35	1	Нет
	100	1.6	4.5	3.2	9.3	0.2	

Примечание. В числителе дроби — абсолютное число, в знаменателе — в %.

ческом (чистом!) отделении, где применяли фурацилин и синтомицин, составляет почти 1/3, в то время как в III (гнойном!) отделении, где применяли иодиол — меньше 1/10 общего числа родильниц. Из 374 женщин, находившихся в заведомо зараженном III отделении, только у одной был диагностирован мастит — и то серозный!

Иодиол обнаружил еще одно ценное свойство: он оказался надежным индикатором по раннему определению скрытых трещин сосков, еще не видимых невооруженным гла-

зом. Показателем образования трещины служило появление чувства легкого жжения в области соска после соприкосновения с марлей, пропитанной водно-глицериновым раствором препарата. Это позволило заблаговременно применять необходимый комплекс мероприятий. Все женщины при явлениях начинающегося мастита переводились во II отделение, где наряду с общепринятыми методами лечения маститов применялся иодиол на соски.

Результаты этой интересной работы дали основание авторам сделать следующие выводы.

«1. При применении водно-глицеринового раствора иодиола местно на соски по сравнению с другими средствами (фурацилиновая мазь или синтомициновая эмульсия) количество трещин значительно уменьшается.

2. Водно-глицериновый раствор иодиола способствует раннему выявлению незначительных (невидимых) трещин сосков.

3. Применение иодиола способствует предупреждению развития маститов» (Васильева и др., 1962 : 80).

Преимущество иодиола, его безусловное превосходство над фурацилином и стрептомицином заключается в том, что он является не только мощным антисептиком, но и регенерантом тканей. Действием иодиола поверхность трещины стерилизуется и регенерирует. Иодиол быстро и наглухо закрывает ворота инфекции. Такой механизм действия иодиола объясняет, конечно, и тот факт, что при обработке сосков водно-глицериновым раствором иодиола маститы возникают очень редко и не нагнаиваются. Результаты работы Е. Т. Васильевой, А. В. Капшинского и Г. Г. Хечинашвили представляют еще одно доказательство высокой эффективности иодиола как дезинфектанта.

Результаты широкого клинического применения иодиола при различных заболеваниях позволяют утверждать, что каждый случай рационального применения препарата ярко демонстрирует его антисептические свойства. Иодиол дезинфицирует раневые, ожоговые, язвенные поверхности, слизистые оболочки полости рта, пищевода, кишечника, мочеполовых путей, серозные оболочки (брюшину, плевру) даже при самой тяжелой их патологии. Применение иодиола для стерилизации кожи больного, рук хирурга, санации слизистой носа и полости рта медицинского персонала дает наилучшие результаты и является наиболее рациональным и надежным методом.

## Глава XII

### ОДНОХЛОРИСТЫЙ ИОД

В 1813 г. Г. Дэви сообщил, что иод легко соединяется с хлором, образуя твердые расплывающиеся кристаллы желтого цвета (Davy, 1813). Дэви впервые обнаружил амфотерный характер иода. Он показал, что в соединениях с металлами иод обладает электроотрицательным характером, а в соединении с хлором обнаруживает электроположительные свойства. В 1833 г. М. Фарадей, которому иногда неправильно приписывается приоритет открытия амфотерности иода (Fairbrother, 1948), сообщил, что жидкий монохлорид иода проводит электричество и что иод направляется к отрицательному полюсу. Растворы однохлористого иода в растворителях с достаточно высокой диэлектрической постоянной, например в жидком  $\text{SO}_2$ , дают возможность непосредственно наблюдать выделение хлора на аноде, а иода на катоде (Некрасов, 1965). В настоящее время электроположительный характер иода в однохлористом иоде является общепризнанным (Abegg, 1904; Fairbrother, 1948; Remy, 1960, и мн. др.).

Так как, с моей точки зрения, наличие иода с одной положительной валентностью определяет антимикробный эффект соединений иода, что было доказано нашими работами (Мохнач, Борисов и др., 1960; Мохнач, Литвинов и др., 1960), логично было предположить, что растворы однохлористого иода, в особенности водные растворы, обладают антимикробными свойствами. Опыт подтвердил это предположение: оказалось, что



однохлористый иод обладает таким же широким антимикробным спектром, как и иод. На этом основании в 1959 г. я предложил однохлористый иод для клинического применения в качестве нетоксичного антисептика. Так как метод получения однохлористого иода, предложенный Лангом и модифицированный А. И. Генгриновичем (1946) для аналитических целей, прост и общедоступен, мы получаем однохлористый иод для клинических целей по этому методу. Так как метод А. И. Генгриновича представляет непрямой способ получения однохлористого иода, я счел целесообразным изучить спектрофотометрически систему  $ICl + H_2O$ , полученную прямым взаимодействием кристаллического однохлористого иода с водой. Кроме того, мною были изучены электронные спектры поглощения систем: 1)  $ICl - HCl$ , 2)  $ICl - C_2H_5OH$  и 3)  $ICl -$  вазелиновое масло. Положения максимумов в спектрах поглощения этих систем приведены в табл. 12.

Таблица 12

Спектрофотометрическое исследование растворов однохлористого иода

Состав раствора	Положения максимумов поглощения (нм)			
0.1057 г $ICl + 10$ мл $H_2O$ . . . . .	224	336	—	—
0.0722 г $ICl + 10$ мл $H_2O$ . . . . .	224	344	440	—
0.0068 г $ICl + 10$ мл $H_2O$ . . . . .	—	334—336	460	—
0.0722 г $ICl + 2$ мл $H_2O$ . . . . .	—	338	445	—
0.23 г $ICl + 20$ мл 15%-й $HCl$ . . . . .	224	336	—	—
0.2132 г $ICl + 20$ мл $C_2H_5OH$ . . . . .	226	338	—	—
0.1015 г $ICl + 50$ капель вазелинового масла . . .	—	—	—	525

В ионизирующих растворителях  $ICl$  распадается с образованием хорошо знакомых нам форм иода:  $I^-$  (в спектре  $\lambda_m$  224—226 нм),  $IO^-$  ( $\lambda_m$  334—344 нм) и  $H_2O \cdot (I^+ \dots I^-)$  ( $\lambda_m$  440—460 нм). О  $\lambda_m = 525$  нм я скажу ниже. Из этого следует, что высокий антисептический эффект водных растворов однохлористого иода определяется высокоактивным оксианионом  $IO^-$  (или  $I^+$ ) и поляризованной молекулой  $I_2$ .

Изучение электронных спектров поглощения растворов однохлористого иода в разных органических растворителях и в растворах  $HCl$  (Gillam, Morton, 1931) показало, что для всех них характерна мощная полоса поглощения с  $\lambda_m \sim 350$  нм.

Для того чтобы получить спектрофотометрическую характеристику молекулы  $ICl$  как целостной ковалентной структуры, я исследовал электронный спектр поглощения хлористого иода в вазелиновом масле. Этот спектр характеризуется только одной полосой поглощения с  $\lambda_m$  525 нм. Никаких знакомых нам полос поглощения, идентифицирующих продукты распада молекулы  $ICl$ , полученные в других, даже неполярных растворителях, в этом спектре наблюдать не удалось. Это доказывает, что в вазелиновом масле молекула  $ICl$  не распадается и в спектре ей отвечает полоса поглощения с  $\lambda_m$  525 нм. Из сказанного следует, что антимикробный эффект и сила действия растворов хлористого иода (табл. 13) объясняются его диссоциацией в растворах с образованием высокоактивных продуктов, содержащих положительно одновалентный иод.

Принимая во внимание широкий антимикробный спектр действия однохлористого иода и его потенциальную нетоксичность, впоследствии полностью подтвержденную клиническими исследованиями, я предложил его для клинического применения в качестве наружного препарата антисептического действия.

Таблица 13  
Антимикробный спектр водных растворов однохлористого иода  
(По: Мохнач и др., 1960)

Тест-микроб	Концентрация иода (мкг/мл), при которой наблюдается	
	полное отсутствие роста тест-микроба	частичная задержка роста тест-микроба
<i>Staphylococcus aureus</i> (штамм 209) . . .	2.5	—
<i>Streptococcus haemolyticus</i> . . . . .	2.5	—
<i>Bacterium coli</i> . . . . .	2.5	—
<i>Salmonella paratyphi</i> A . . . . .	2.5	—
<i>Eberthella typhi abdominalis</i> . . . . .	3.5—3.7	2
<i>Shigella dysenteriae</i> Sonne . . . . .	3.5	—
<i>Sh. dysenteriae</i> Flexner . . . . .	3—3.2	2.5
<i>Proteus vulgaris</i> . . . . .	2.5	—
<i>Bacillus subtilis</i> . . . . .	2	1.7
<i>B. anthracoides</i> . . . . .	2	1.7
<i>B. mycoides</i> . . . . .	3	2.5
<i>Pseudomonas pyocyanea</i> . . . . .	2	—
<i>P. fluorescens</i> . . . . .	2	—
<i>Candida albicans</i> . . . . .	2.5—2.7	—

Впервые однохлористый иод был применен А. Е. Курашвили в ЛОР-клинике Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова при озене — зловонном гнойном рините (Курашвили, 1962). Главные симптомы этого заболевания: сухость и неприятные ощущения в носу, потеря обоняния, скопление зловонных корок в полости носа. Самым тягостным является специфический отвратительный запах из носа больных, совершенно непереносимый для окружающих. Больные вынуждены избегать людей, уединяться, изолироваться, что часто приводит к тяжелым, трагическим семейным конфликтам и т. п. Хирургические и терапевтические методы, применяемые в настоящее время для лечения больных озеной, малоэффективны и, что самое главное, не устраняют запаха из носа.

Лечение однохлористым иодом производилось так: после размягчения и удаления корок слизистая оболочка полости носа два-три раза в неделю (у стационарных больных — ежедневно) орошалась раствором однохлористого иода при помощи обычного пульверизатора. После орошения больные ощущали легкое жжение в носу и в глотке, которое длилось 15—20 мин. и к которому больные быстро привыкали. Курс лечения однохлористым иодом длился несколько месяцев. После 5—6 процедур образование корок в носу уменьшалось, а затем они совсем исчезали и вместе с тем исчезало зловоние. Самочувствие больных заметно улучшалось, они становились жизнерадостными и веселыми, стремились продолжать лечение. Больные обучались приемам орошения и продолжали лечение в домашних условиях, являясь периодически на осмотр к врачу.

Большинство больных, которых наблюдал А. Е. Курашвили, ранее в течение длительного времени, от 1 до 10 лет, подвергалось лечению всевозможными средствами, но улучшения не отмечалось. Лечение однохлористым иодом было проведено у 22 больных с типичной формой озены. Из 22 больных после проведенного лечения только у одной больной, несмотря на исчезновение корок из полости носа, запах остался. При проколе гайморовых пазух в них обнаружена зловонная масса, подобная той, какая находилась в полости носа. Однако от лечения гайморовых пазух больная отказалась.

В виде примера приводим выписку из истории болезни. Больная В., 26 лет. Неоднократно лечилась амбулаторно в поликлиниках различными средствами: смазываниями слизистой оболочки носовой полости йодглицерином, рыбьим жиром, инъекциями алоэ и т. п. Заметного улучшения не было. Больную беспокоит сухость в носу, временами затруднение носового дыхания, полная потеря обоняния. Больная отмечает, что знакомые и даже родственники избегают ее из-за неприятного запаха из носа, хотя сама она его не ощущает. Это, конечно, ее очень угнетает, лишает возможности общения с людьми и радостей жизни.

При объективном осмотре в полости носа определяется скопление большого количества корок со зловонным запахом, носовое дыхание затруднено. После размягчения и удаления корок отмечается резкая атрофия и сухость слизистой оболочки носа и носовых раковин, широкие носовые ходы. Обоняние отсутствует.

Назначен курс лечения однохлористым иодом. Орошение полости носа производилось три раза в неделю. После 5—6 процедур образование корок стало слабым, а после 10 процедур корки исчезли совсем. Исчез гнилостный запах, который раньше чувствовался на расстоянии 1—2 м от больной. Самочувствие больной улучшилось, она стала жизнерадостной и веселой, окружающие больше не избегали ее. Курс лечения продолжался три месяца, после чего больная лечилась в домашних условиях самостоятельно под наблюдением врача.

Для выяснения действия однохлористого иода на флору носовой полости были проведены исследования микрофлоры до и после лечения у всех 22 больных. У 12 больных были найдены капсульные грамотрицательные палочки, у 13 — протей, у 2 — грамотрицательные палочки из группы *Bacterium coli*, у 2 — белый негемолитический стафилококк, у 3 — негемолитический стрептококк и грамотрицательные палочки. После 8—10 орошений флору носовой полости исследовали вновь. Обнаружено, что почти все прежние виды микробов исчезли, а появились новые.

Предложенный способ лечения не приводит к полному выздоровлению больного, и курс лечения нужно периодически повторять, но дезодорирующее действие препарата избавляет больного от отвратительного запаха, который делал присутствие больного невыносимым даже для родных и близких, и возвращает его к нормальной жизни и работе. Процедура орошения препаратом полости носа так проста, что вскоре становится незаметной жизненной привычкой.

В 1965 г. раствор однохлористого иода был применен А. А. Сквирской для консервативного лечения больных хроническим тонзиллитом (Сквирская, 1968). Однохлористым иодом лечили 96 больных. Из них болели ангинами часто и в тяжелой форме 35 чел., в тяжелой форме — 13, часто в легкой форме — 46 и только 2 — легко и редко. У всех больных в миндалинах было много широких лакун с жидким гноем или казеозными пробками. Небные дужки гиперемированы, валикообразно утолщены или инфильтрированы. Регионарные лимфатические узлы увеличены.

У 39 больных был найден  $\beta$ -гемолитический стрептококк, у 10 — золотистый гемолитический стафилококк, у 4 — энтерококк, у 33 — зеленящий стрептококк, у 10 —  $\beta$ -гемолитический стрептококк совместно с золотистым гемолитическим стафилококком. Как видим, золотистый стафилококк встречается свыше чем у 20% больных. В полученных с поверхности небных миндалин отпечатках обнаружены в большом количестве нейтрофильные лейкоциты с дегенеративными изменениями и сниженным фагоцитозом, значительная десквамация эпителия и обильная микробная флора.

Курс лечения продолжался 7—10 дней и состоял из ежедневного промывания лакун миндалин 0.1%-м раствором однохлористого иода в количестве 20 мл в один сеанс. Вначале больные отмечали легкое жжение в глотке; небные миндалины были слегка гиперемированы, отечны, лакуны их покрывались тонким белесовато-серым налетом, который при промывании обнаруживался в промывных водах в виде узких пленок. К 5—6-му дню все эти явления исчезали. В процессе лечения температура,

общее состояние и самочувствие больных не изменялись и они оставались на работе.

Положительный терапевтический эффект был отчетливо выражен непосредственно после окончания курса лечения. Миндалины уменьшались в объеме, бледнели, просвет широких лакун уменьшался, узкие лакуны рубцевались. Отпечатки с поверхности миндалин показали, что воспалительный процесс в ткани миндалин прекращался, а  $\beta$ -гемолитический стрептококк не обнаруживался в лакунах у 22 больных из 39.

Несмотря на так убедительно доказанную высокую эффективность однохлористого иода при хроническом тонзиллите, А. А. Сквирская после 10-дневного промывания лакун произвела удаление по клиническим показаниям четырех пар миндалин, из которых было приготовлено 96 гистологических препаратов. Патогистологическое и гистохимическое изучение их показало, что поверхностный слой хорошо выражен. Инфильтрация эпителия и подэпителиального слоя не наблюдалась. В ядрах клеток базального слоя отмечено много митозов. Лимфатические фолликулы имеют хорошо видимые реактивные центры, не гипертрофированы, их краевая зона отчетливо выражена. В реактивных центрах много больших и средних лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток; лейкоцитарная инфильтрация не обнаружена. В дальнейшем наблюдается полное рубцевание лакун на большом протяжении, остальные лакуны сузились, казеозных пробок в них нет. Эпителий стенок некоторых лакун замещен соединительной тканью. В строме миндалин хорошо определяются нуклеиновые кислоты (реакция I и II степени). В эпителиальной и соединительной тканях определяются полисахариды (реакция II степени). Лимфоидная ткань дает слабую ШИК-реакцию. Полученные А. А. Сквирской данные патогистологических и гистохимических исследований миндалин, удаленных ею у больных субкомпенсированным хроническим тонзиллитом после предварительного местного лечения однохлористым иодом, несомненно, указывают на стихание воспалительного процесса в миндалинах. На препаратах отчетливо видны все три слоя эпителия, в лимфоидных фолликулах нет инфильтрации лейкоцитами, лакуны частично зарубцевались, частично очистились от казеозных пробок. Очень важно, конечно, присутствие нуклеиновых кислот, так как это указывает на сохранение миндалинами после лечения их физиологических функций.

Спустя год после окончания курса лечения обследовано 85 чел. Выздоровление отмечено у 70 (82.4%), улучшение у 7 (8.2%), эффекта не было у 8 больных (9.4%). Через два года после окончания лечения обследовано 32 чел. Выздоровление отмечено у 27 (84.3), улучшение у 3 (9.4%), эффекта не было у 2 (6.3%).

Из всех средств местного воздействия, примененных А. А. Сквирской при субкомпенсированном хроническом тонзиллите, самым эффективным был однохлористый иод. Как показали исследования А. А. Сквирской (1968), еще лучшие результаты можно получить при сочетании лечения однохлористым иодом с десенсибилизирующей терапией. Наблюдениями А. А. Сквирской установлено, что у большинства больных субкомпенсированным хроническим тонзиллитом стрептококковый аллерген дает положительную реакцию и одно только местное лечение не во всех случаях дает положительный эффект. По-видимому, аллергический фактор в патогенезе субкомпенсированного хронического тонзиллита играет заметную роль. Так как в вопросах специфической десенсибилизации еще много неясного, А. А. Сквирская применила в сочетании с однохлористым иодом неспецифическую десенсибилизацию супрастином. Группа больных субкомпенсированным хроническим тонзиллитом состояла из 45 человек, преимущественно в возрасте 11—30 лет. Лакуны миндалин промывали 0.1%-м раствором однохлористого иода в течение 10 дней, а лечение суп-

растином в дозах, соответствующих возрасту больного, продолжали в течение месяца. Положительные клинические результаты лечения, подтвержденные лабораторными исследованиями, отмечены у большинства больных. Спустя год после лечения обследовано 28 чел. Из них выздоровели 24 (85.7%), улучшение отмечено у 2 (7.15%). Таким образом, применение 0.1%-го раствора однохлористого иода в сочетании с десенсибилизирующей терапией супрастином дает хорошие результаты в 92.85% случаев. «Этот метод заслуживает широкого применения в лечении субкомпенсированного хронического тонзиллита при наличии сенсibilизации организма больного» (Сквирская, 1968 : 31).

Давая сравнительную оценку консервативных методов лечения субкомпенсированного хронического тонзиллита (пенициллин, фурацилин, иодиол, иодиол в сочетании с гамма-глобулином или тканевой терапией, однохлористый иод, однохлористый иод в сочетании с десенсибилизирующей терапией супрастином), А. А. Сквирская рекомендует для широкого внедрения в практику следующие курсы комплексного лечения.

Для лечения детей: в течение 7—10 дней ежедневные промывания лакун 1%-м раствором иодиола или 0.1%-м раствором однохлористого иода и в последующие 7—10 дней ежедневные смазывания всей поверхности миндалин 1%-м иодиол-борат-глицерином в сочетании с трехкратным внутримышечным введением гамма-глобулина через 2 дня на 3-й либо с длительной (в течение месяца) стимулирующей тканевой терапией или десенсибилизирующей терапией супрастином.

Для лечения взрослых: в течение 7—10 дней ежедневные промывания лакун миндалин 0.1%-м раствором однохлористого иода в комплексе с применением средств, десенсибилизирующих и повышающих общую реактивность организма.

Антисептические свойства растворов однохлористого иода с успехом используются для дезинфекции, в частности для целей ветеринарной санитарии.

Резюмируя сказанное в этой главе о причинах высокой биологической активности растворов однохлористого иода, можно сделать следующие выводы.

1. Высокий антисептический эффект и лекарственное действие водных растворов однохлористого иода обуславливаются присутствием в них иода в положительно одновалентной форме (в степени окисления  $\sim 1+$ ).

2. Абсорбционный спектр однохлористого иода в вазелиновом масле дает в интервале 220—800 нм только одну полосу поглощения с  $\lambda_{\text{м}}$  525 нм, принадлежащую молекуле  $\text{ICl}$ . Эта полоса никогда не встречается в спектрах растворов однохлористого иода в диссоциирующих растворителях.

## Глава XIII

### ИОДИНОЛОТЕРАПИЯ ПРИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В 1964 г. В. Т. Парамей впервые применил иодинок в глазной клинике Гродненского медицинского института при воспалительных процессах роговой оболочки и конъюнктивы, повреждениях и ожогах глазного яблока и придатков. В эксперименте на кроликах и на себе автор предварительно убедился в том, что иодинок, введенный в виде капель в конъюнктивальную полость, патологических изменений глаз не вызывает. Вначале В. Т. Парамей добавлял к иодиноклу до 0.1% дикаина, чтобы устранить ощущение легкого жжения, которое отмечалось некоторыми больными. Однако опыт показал, что обычный иодинок, выпускаемый нашими химико-фармацевтическими заводами, переносится очень хорошо без каких бы то ни было добавок.

Лечебный эффект иодинокла был проанализирован у 55 больных. До применения иодинокла эти больные в большинстве своем безуспешно лечились различными антибактериальными и противовоспалительными препаратами как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Иногда иодинок назначали после отмены таких препаратов, в иных, тяжелых и ответственных случаях, он применялся как дополнение к ним. Большинство больных (41) 2—3 капли иодинокла вводили в конъюнктивальную полость 4 раза в день. Больным, у которых наряду с роговицей воспалительный процесс поражал сосудистый тракт, а закапывание препарата в течение 3—5 дней не сопровождалось улучшением (14 больных), к закапыванию добавляли электрофорез по Бургинокну. Принимая во внимание положительную валентность активного иода, электрофорез проводили с анода. Длительность процедуры 20 мин. Сила тока в зависимости от ощущений больных колебалась в пределах 0.5—1.5 ма. Как и закапывание, электрофорез иодинокла патологических изменений глаза не вызывал. В случаях ранения века и глазницы иодиноклом орошали раневую поверхность и смачивали тампоны, вводимые в глубину раны. При ожогах наряду с закапыванием препаратом смачивали ожоговую поверхность кожи. В очень тяжелом случае ожога глаз и лица III степени иодинок наносили на ожоговую поверхность с помощью пульверизатора. Длительность лечения 7—20 дней. Положительный терапевтический эффект применения иодинокла получен при конъюнктивите, герпетическом, гнойном и люэтическом кератите, ранениях и ожогах глаз и токсоплазмозном хориоретините: выздоровление наступило у 28, улучшение — у 24 больных; без перемен состояние глаза осталось только у 3 больных (табл. 14).

В эксперименте иодинок был применен при прободных ранениях роговицы, инфицированных патогенным стафилоккокком в обычных условиях и в условиях лучевой болезни. Установлено его положительное лечебное действие на заживление тяжелых прободных ран роговой оболочки и склеры, осложненных гнойной инфекцией.

Таблица 14

Распределение больных по характеру заболевания и терапевтическому эффекту  
(По: Парамей, 1967)

Заболевание	Число больных						
	общее	по способу введения иодиола		выздоравливающих	с улучшением	без перемен	с ухудшением
		капли	капли + электрофорез				
Конъюнктивит . . . . .	10	10	0	8	2	0	0
Кератит:							
герпетический . . . . .	8	5	3	6	2	0	0
нейродистрофический . . . . .	4	4	0	0	4	0	0
гнойный . . . . .	13	7	6	4	9	0	0
туберкулезный паренхиматозный . . . . .	5	4	1	0	2	3	0
люэтический . . . . .	2	0	2	2	0	0	0
Ранения:							
глазного яблока . . . . .	5	4	1	4	1	0	0
век и глазницы . . . . .	4	4	0	3	1	0	0
Ожоги роговицы, век и лица	3	3	0	1	2	0	0
Токсоплазмозный хориоретинит . . . . .	1	0	1	—	1	0	0
Всего . . . . .	55	41	14	28	24	3	0

В последующие годы В. Т. Парамей продолжал наблюдения над действием иодиола как при воспалительных процессах глаза бактериального характера, так и при воспалительных процессах вирусной этиологии.

При бактериальном конъюнктивите уменьшение воспалительных явлений наступало на 3-й день, а выздоровление — на 5—7-й день от начала лечения. При вирусном конъюнктивите выздоровление наступало несколько позже.

Приведем в виде примера краткую выдержку из истории болезни больной Р., 62 лет, поступившей в клинику по поводу старческой катаракты обоих глаз. При поступлении был диагностирован также острый конъюнктивит правого глаза. 27 XI 1964 больной назначено закапывание иодиола. Спустя 2 дня явления конъюнктивита исчезли. 1 XII произведена экстракция катаракты с положительным результатом.

Особый интерес представляет эффективность иодиолотерапии при герпетическом кератите, которая была исследована В. Т. Парамеем и В. П. Васильчиковой (1973) у 56 больных, 43 в возрасте до 50 лет, 13 в более пожилом возрасте. В большинстве случаев (30 чел.) наблюдался древовидный кератит. Реже наблюдались дисковидная (14 чел.) и поверхностная везикулярно-инфильтративная (12) форма кератита. При древовидном и дисковидном кератитах изменениям роговицы сопутствовали явления резко выраженного придоциклита. Во всех случаях был поражен один глаз.

У подавляющего числа больных (54 чел.) иодиол не вызывал раздражения глаз. Таковое наблюдалось лишь у 2 больных, страдающих тяжелым древовидным кератитом, но у одного из них был получен положительный лечебный эффект от введения иодиола методом электрофореза, а у другого — ухудшение. Положительный лечебный эффект получен у 53 из 56 больных ( $95 \pm 2.9\%$ ). Этот результат не уступает лечебной эффективности керецида, которая (Кацнельсон, 1969) при поверхностных

формах герпеса роговицы определяется в 60—90%, при стромальных же формах улучшение и выздоровление наступали в 20—30%. Положительное действие иодинола клинически проявлялось в ослаблении роговичного синдрома и уменьшении перикорнеальной инъекции. Уменьшалась цилиарная чувствительность и расширялся зрачок. Разрывались задние синехии. Биомикроскопически отмечалось приостановление высыпания новых пузырьков и инфильтрации. Эрозированные участки роговицы начинали покрываться эпителием, повышалась чувствительность роговицы. Большинство больных улучшение своего состояния отмечало спустя 4—8 дней после начала лечения, реже сдвиг в течении болезни возникал в более короткие (2—3 дня) или более отдаленные (10—14 дней) сроки. Выздоровление наступило у 33 ( $59 \pm 6.5\%$ ), значительное улучшение — у 20 ( $36 \pm 6.4\%$ ) больных. Лечебный эффект отсутствовал лишь у 3 больных ( $5 \pm 2.9\%$ ). Сроки выздоровления или улучшения зависели от формы кератита, давности заболевания, возраста и индивидуальных особенностей больных. Как и следовало ожидать, выздоровление быстрее наступало при поверхностных кератитах. Средняя длительность пребывания на койке при этих кератитах равна  $20.1 \pm 2.5$  ( $\sigma \pm 8.2$ ) дня. При древовидном и дисковидном кератите этот показатель достиг соответственно  $28.6 \pm 2.4$  ( $\sigma \pm 12.5$ ) и  $28.9 \pm 2.2$  ( $\sigma \pm 8.1$ ) дня.

В процессе иодинолотерапии значительно повышалась острота зрения как при поверхностных, так и при более глубоких поражениях роговицы

	Число глаз с остротой зрения		
	до 0.09	0.1—0.3	0.4
До лечения . . . . .	9	25	18
После лечения . . . .	1	12	39

Следует отметить, что в ряде случаев, где иодинолотерапия давала лишь улучшение клинической картины, были малоэффективны и другие лекарственные препараты (керецид, оксолин, гамма-глобулин). У этих больных затихание воспалительного процесса наступало после добавления к проводимой терапии диатермокоагуляции инфильтрированных участков роговицы. Криоаппликации вызывали ухудшение состояния больных.

В качестве примера быстрого выздоровления при поверхностном кератите привожу историю болезни больного Л., 8 лет. Заболел в сентябре 1970 г. Поверхностный герпетический кератит сопровождался пузырьковидными высыпаниями на коже подбородка. Лечился на протяжении 3 недель различными препаратами без положительного эффекта. В клинике проведена иодинолотерапия. Иодинок инстиллировали в конъюнктивальную полость трижды в день и вводили путем электрофореза (5 сеансов). Спустя 5 дней после начала лечения наступило улучшение, а на 8-й день глаз был спокоен, эрозированный участок роговицы покрылся эпителием, повысилась ее чувствительность. Острота зрения повысилась с 0.2 до 0.7.

Положительное действие иодинола наблюдалось и у больных, лечение которых начато было спустя несколько месяцев с начала заболевания. Больной М., 64 лет. Заболел осенью 1964 г. Лечение различными антибактериальными препаратами эффекта не давало. При поступлении в клинику спустя 6 мес. после начала болезни роговица покрыта инфильтратами, эрозиями и пузырьками. Наблюдалось обилие задних синехий, не разрывающихся от интенсивного применения мидриатиков. Через 3 дня после начала закапывания иодинола отмечено улучшение. Добавлен электрофорез препарата. Спайки радужки разорвались через 16 дней. Полная эпителизация роговицы наступила на 20-й день. Глаз успокоился. Зрение повысилось с 0.02 до 0.1. На протяжении следующих 6 лет рецидива болезни не было.

Больной Г. в течение месяца без положительного эффекта лечился различными препаратами, в том числе керецидом и оксолиновой мазью. 22 IV 1969 был назначен иодинок в виде капель и электрофореза. Спустя 3 дней глаз спокоен, на месте инфильтрата образовалось помутнение типа облачка. Острота зрения повысилась с 0.4 до 0.9.



При различных формах герпетического кератита рецидивы заболевания после применения иодиола имели место лишь у 3 больных. Иодиол оказывал положительный лечебный эффект при герпетическом кератите даже на фоне туберкулезной интоксикации.

Применение иодиола при гнойном кератите дало положительный эффект во всех 13 случаях. Однако полное выздоровление наступило только у тех 4 больных с гнойной язвой роговицы, которых начали лечить иодиолом в сравнительно раннем периоде болезни (7—14 дней с начала заболевания).

В качестве примера привожу краткую выдержку из истории болезни больной К., 60 лет, поступившей в клинику 11 XI 1964 спустя неделю после повреждения роговицы корнем травы с типичной картиной ползучей язвы в области оптической зоны роговицы. Констатированы эмфизема легких, резкое повышение РОЭ (40 мм в час). Из язвы высеяны грамположительные кокки, чувствительные к левомипетину, пенициллину, стрептомицину, нечувствительные к биомитину и тетрациклину.

В течение двух недель больную безуспешно лечили стрептомицином, тетрациклином и колимицином. 27 XI 1964 назначен иодиол (капли и электрофорез). На 4-й день констатировано уменьшение инъекции и рассасывание гипопиона. Спустя 6 дней язва очистилась от гнойного инфильтрата, а на 11-й день она заэпителизировалась. Острота зрения повысилась с 0.02 до 0.06.

В. Т. Парамей (1967) относит недостаточный терапевтический эффект иодиолотерапии при гнойных язвах роговицы за счет пожилого возраста больных, наличия у них неспецифической аллергии, гнойного очага, поражающего бессосудистую ткань роговой оболочки, запоздалого применения препарата.

«Лечебное действие иодиола при глубоком язвчатом кератите было хорошим. На 3-й день после начала лечения наступило уменьшение воспалительных явлений. Полное их затихание отмечено на 20-й день, хотя к этому времени в роговице еще определялись сосуды и инфильтраты. Острота зрения повысилась до 0.4 лишь через 3 мес.» (Парамей, 1967 : 95).

При ожогах II степени кожи лица и век производили 4—5 раз в день орошения иодиолом. На месте орошения образовывалась светло-коричневая корка, под которой интенсивно регенерировал эпителий. К 7-му дню ожоговая поверхность от этих корок очищалась, обнажая розовые участки эластичной кожи. В случаях ожога роговицы II степени иодиол способствовал регенерации эпителия, которая заканчивалась к 15-му дню. На месте ожога образовывалось тонкое сосудистое бельмо. При ожогах роговицы III степени иодиол оказывал хороший антибактериальный эффект, но не мог предотвратить развития рубцовой ткани.

К концу 1971 г. В. Т. Парамей в содружестве с Н. Я. Осеровой и Т. В. Сенокосовой изучена эффективность применения иодиола у 52 больных с тяжелыми прободными ранениями глазного яблока. Эти ранения были осложнены наличием инородного тела внутри глаза (21.2%), выпадением внутренних оболочек (48.1%), развитием гнойных процессов — эндофтальмита или иридоциклита (38.5%), повреждением хрусталика (30.8%). Учитывая тяжесть клинической картины, иодиол применяли в сочетании с антибиотиками. Полученный лечебный эффект в изучаемой группе больных сравнивали с течением заживления аналогичных ран глаза у 60 больных, получавших антибиотики без иодиола. Все больные переносили препарат хорошо. Иодиолотерапия способствовала уменьшению воспалительных явлений, рассасыванию гнойных инфильтратов роговицы и фибринозно-гнойного экссудата передней камеры глаза. Более выраженный эффект был при ранениях, не сопровождающихся повреждением хрусталика и развитием гнойных осложнений. Воспалительный процесс в таких случаях затихал к 5—7-му дню. Боль-

ные с удовлетворительным визуальным эффектом выписывались из стационара через 8—15 дней.

Иодиолотерапия оказывала положительное влияние и на клиническое течение ранений роговицы, осложненных тяжелым гнойным иридоциклитом. В таких случаях спустя 2—5 дней после начала применения препарата рассасывался гнойный инфильтрат краев роговичной раны, несколько позже (2—9 дней) исчезали гипопион и цилиарная чувствительность. Уменьшалась инъекция глазного яблока.

Больной Б., 6 лет, ранил глаз 25 IV 1966, играя проволокой. Поступил на лечение через 36 час. после ранения. Обнаружена рана роговицы, края которой инфильтрированы гнойным экссудатом. Между краями раны ущемлена радужная оболочка. Передняя камера заполнена кровью и гнойным экссудатом. Хрусталик помутнел. Зрение раненого глаза было равно светоощущению. Произведена хирургическая обработка. Иссечена выпавшая радужная оболочка, вымыты кровь и экссудат из передней камеры. На края роговичной раны наложены шелковые швы. В послеоперационном периоде получал иодиол в виде инстилляций и электрофореза. Иодиолотерапия сочеталась с внутримышечными инъекциями антибиотиков, дачей сульфадимезина, введением глюкозы и уротропина. Спустя 4 дня очистились от инфильтрата края роговичной раны. На 9-й день рассосался экссудат в передней камере. Цилиарная чувствительность исчезла на 14-й день, глаз стал спокоен на 3-й неделе. Сформировались сращенный рубец роговицы и травматическая катаракта. Острота зрения при поиске равна движению руки у лица. Проведено в стационаре 28 дней.

Примером положительного действия иодиолотерапии при прободном ранении роговицы, которое не поддавалось интенсивной антибиотикотерапии, может служить история болезни больного С., 16 лет. Получил прободное ранение центральной части роговицы острием деревянной палки 24 IV 1965. Развилась травматическая катаракта. Хирургическая обработка произведена в день ранения. В течение декады проводилась общая и местная антибиотикотерапия (пенициллин, стрептомицин, левомицетин), вводились уротропин и глюкоза, адренокортикотропный гормон, реопирин. Рубец роговицы сформировался своевременно, но воспалительные явления не затихали. К проводимому лечению добавлен иодиол (электрофорез и капли). На 5-й день после начала иодиолотерапии наступил перелом в течении болезни, а спустя 7 дней глаз спокоен, зрачок расширился, исчезла цилиарная чувствительность. Выписан на 28-й день с момента ранения. Острота зрения раненого глаза повысилась со светоощущения до счета пальцев на расстоянии 20 см.

Положительное действие иодиола отмечено при некоторых ранениях, осложненных эндофтальмитом. Инъекция глазного яблока и цилиарная чувствительность уменьшались или даже полностью исчезали в течение 10—20 дней после начала лечения этим препаратом. Рассасывание экссудата в стекловидном теле наступало на 18—25-й день у 4 из 9 больных. Лечение длилось минимум 30, максимум 41 день.

Больной С., 33 лет, тракторист, получил прободное ранение роговицы при ремонте машины 1 XII 1966. В глазное отделение поступил 3 XII. Роговица мутная из-за инфильтрации и отека, передняя камера заполнена гнойным экссудатом. Конъюнктивита хемотична. Наблюдались резкая смешанная инъекция глазного яблока, а также гиперемия и отек кожи века. Установлено наличие инородного тела внутри глаза, оно было удалено диасклерально. При этом обнаружен гнойный экссудат в стекловидном теле. Назначен иодиол в виде капель (5 раз в день) и электрофореза. Иодиолотерапия сочеталась с общей антибиотикотерапией (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин), введением хлористого кальция и уротропина, тканевой и витаминотерапией. На 4-й день с начала лечения уменьшился отек века, а спустя 2 дня исчез хемоз конъюнктивы. К 18-му дню рассосался гнойный экссудат из передней камеры и стекловидного тела. Улучшилось состояние радужной оболочки. На 20-й день исчезла цилиарная чувствительность, глаз стал спокоен, через периферические отделы мутного в центре хрусталика виден красный рефлекс глазного дна. Острота зрения повысилась со светоощущения до счета пальцев перед лицом. Интенсивное комплексное лечение, включающее иодиол, дало положительный эффект при ранении, которое ранее считалось показанием к энуклеации.

Иодиол положительно действовал на раны века и мягких тканей глазницы. Такие раны, орошаемые иодиолом, оставались чистыми, заживали тонким рубцом.

При токсоплазмозном хориоретините электрофорез с иодиолом способствовал рассасыванию кровоизлияния и уменьшению воспалительного очага.

Успешным было также применение иодиола для санации конъюнктивальной полости перед операцией на глазном яблоке. Например, у больной Г. в конъюнктивальном отделяемом были обнаружены стафилококк и грамположительный диплококк, устойчивые к действию сульфаниламидов и антибиотиков. Спустя сутки после закапывания иодиола микроорганизмы перестали высеваться. Повторный бактериологический анализ дал такой же результат. Операция криоэкстракции катаракты закончилась благополучно.

Изложенные выше результаты клинических работ В. Т. Парамея позволили ему сделать вывод, «что иодиол может быть рекомендован для пополнения арсенала антибактериальных средств, применяемых в офтальмологической практике» (Парамей, 1967 : 96).

#### Глава XIV

### ПРИМЕНЕНИЕ ИОДИОЛА В СТОМАТОЛОГИИ

В стоматологии иодиол был впервые применен в 1963 г. Е. М. Беликовой (1964) в Клинике челюстно-лицевой хирургии и стоматологии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова для лечения больных хроническими периодонтитами.

Микробиологические исследования показали многообразие выделенной из корневых каналов микрофлоры, в которой преобладали стафилококки и стрептококки. Выделенная из каналов корней микрофлора проявляла высокую чувствительность к иодиолу.

Лечебная эффективность препарата была проведена на 75 зубах с хроническим периодонтитом у 75 чел. На основании клинико-рентгенологических данных были поставлены следующие диагнозы: хронический фибринозный периодонтит (27), хронический гранулирующий периодонтит (26) и хронический грануломатозный периодонтит (22). Из общего числа зубов в 24 случаях был диагностирован хронический периодонтит в стадии обострения.

Методика лечения состояла в следующем. После удаления гангренозного распада из пульповой полости и корневого канала последний промывали 3%-м раствором перекиси водорода, спиртом, эфиром, а затем иодиолом в разведении 1 : 5—10 посредством ватной турунды на игле. Пока в канале корня имелись остатки распада пульпы хотя бы в небольшом количестве, турунда с иодиолом обесцвечивалась. Лишь после тщательного удаления этих остатков турунда после выведения ее из канала сохраняла синий цвет. Таким образом, иодиол является чувствительным показателем чистоты корневого канала.

Для пломбирования проходимой части канала был использован фосфатцемент с добавлением порошка иодиола, полученного из Института высокомолекулярных соединений АН БССР. Фосфатцемент замешивали жидко, причем порошки цемента и иодиола брали поровну. Первую порцию жидкого пломбировочного материала вносили в канал, предварительно обволакивая порошком иодиола. Корневой иглой пломбировочную массу вводили по возможности до верхушки корня или в пределах проходимости канала. При постепенном добавлении порошка фосфатцемента канал заполняли целиком. Лечение заканчивалось наложением пломбы. Все зубы были обработаны и запломбированы в одно посещение.

При проверке отдаленных результатов лечения через 6—8 мес. явилось 56 человек. Ни один из леченных зубов не был удален. При рентгенологическом исследовании установлены: полная ликвидация патологического очага в 14 зубах, уменьшение его размеров — в 15, без измене-

ний — в 24, увеличение очага — в 3 зубах, у 4 больных в первые дни после пломбирования зубов образовались абсцессы. Разрез по переходной складке и физиотерапевтические процедуры быстро купировали процесс.

С. А. Ваучская, А. П. Макрушина и Е. А. Саравайская (10-я платная стоматологическая поликлиника Ленинграда), принимая во внимание не только сильный антисептический эффект иодиола, но и его противовоспалительное действие, начали с 1963 г. применять иодиол при лечении осложнений после удаления зуба (Ваучская и др., 1967). Тягостным осложнением после удаления зуба является альвеолит (воспаление лунки). Он нарушает общее нормальное состояние больного и может явиться причиной остеомиелита челюсти. Нарушение нормального заживления лунки связано с инфицированием костной раны (Евдокимов, Васильев, 1964). В настоящее время предложено большое количество антисептических, прижигающих, обезболивающих и других средств для лечения альвеолитов, после кратковременного действия которых инфекционный воспалительный процесс продолжает развиваться (Карчемский, 1959; Пименова, 1959; Морозова, 1961; Бальянская, 1963). Оправдывают себя только средства с длительным антисептическим действием и не раздражающие тканей. Именно поэтому С. А. Ваучская и др. решили применять иодиол как нетоксичный антисептик широкого спектра действия. Под их наблюдением находилось 26 больных. Все больные к моменту удаления зуба были практически здоровы и за предшествующие 2—3 года каких-либо серьезных заболеваний не отмечали.

Методика применения иодиола заключалась в следующем. После первого осмотра больного под анестезией (2%-й раствор новокаина) маленькой кюретажной ложкой очищают лунку от распавшегося сгустка и частиц пищи. Затем на лунку накладывают тампон, смоченный в иодиоле, и оставляют на 5—7 мин. для полноценного орошения лунки. Больные отмечали уменьшение боли уже через 2—3 часа после посещения поликлиники, а через 6—8 час. боль совершенно прекращалась. При повторном посещении через 2 суток отмечалось отсутствие воспалительных явлений, появление островной эпителизации и заполнение лунки грануляциями. Через 6—7 дней лунка полностью эпителизируется.

В качестве примера приведу краткие выдержки из историй болезни.

Больной М., 46 лет, обратился в хирургический кабинет 13 XI 1963 по поводу альвеолита. Г 6 зуб удален 3 дня назад. Лунка Г 6 зуба свободна от сгустка, покрыта сероватым налетом, слизистая оболочка в окружности лунки отечна, гиперемизована. Под анестезией (2%-й раствор новокаина) произведены кюретаж, аппликация иодиолом. 20 XI 1963 жалоб на боль нет. Лунка Г 6 частично эпителизована. Воспалительных явлений нет. Повторная аппликация иодиолом. Через 6 дней полная эпителизация лунки.

Больная Я., 54 лет, обратилась в хирургический кабинет 12 VII 1963 по поводу альвеолита. 4 Г удален 10 дней назад. Лунка 4 Г свободна от сгустка, слизистая гиперемизована, отечна, имеется поднадкостничный абсцесс по переходной складке слизистой оболочки преддверия рта. Под анестезией (2%-й раствор новокаина) произведены вскрытие абсцесса, кюретаж лунки, аппликация лунки водным раствором иодиола. Назначено УВЧ. 15 VII 1963 жалоб нет. Лунка 4 Г выполнена грануляциями. Повторная аппликация иодиолом. Через 7 дней — эпителизация лунки.

По наблюдениям авторов, иодиол способствует быстрому очищению лунки и ускорению регенеративных процессов. Местное применение иодиола не вызывало никаких неприятных ощущений у больных. Все больные получали 3—5 сеансов УВЧ-терапии. Обязательным является тщательный предварительный кюретаж лунки.

Кроме лечения уже возникших альвеолитов, С. А. Ваучская, А. П. Макрушина и Е. А. Саравайская применяли иодиол у 15 больных для обработки лунок после удаления зубов при острых воспалительных про-

цессах в периодонте в целях профилактики альвеолита. Ни у одного из этих больных развития альвеолита не наблюдали.

На основании своих исследований авторы сделали следующий вывод: «Сопоставление результатов применения иодиола при альвеолитах с результатами применения смесей антибиотиков и сульфаниламидных препаратов дает нам основание рекомендовать иодиол для введения в широкую стоматологическую практику как препарат противовоспалительного и антимикробного действия, имеющий все преимущества перед другими общезвестными средствами лечения альвеолитов» (Ваучская и др., 1967 : 107).

Ю. Д. Сосновский и З. Д. Асеева (Кафедра терапевтической стоматологии Волгоградского медицинского института и 12-е больнично-поликлиническое объединение Волгограда) применили иодиол в качестве антисептика для обработки и индикации чистоты корневых каналов при лечении периодонтитов. Проблема надежной химической обработки корневых каналов при верхушечных периодонтитах до настоящего времени остается неразрешенной. Применяющиеся сильнодействующие антисептики (антиформин, формалин, царская водка и др.), вызывая ожог периодонта, осложняют течение воспалительного процесса и влекут за собой неблагоприятные ближайшие и отдаленные результаты (Сосновский, Асеева, 1969). Использование антибиотиков для санации корневых каналов, а также для лечения периодонтитов не принесло успеха. Антибиотики малоэффективны, способствуют появлению в организме антибиотикоустойчивых штаммов микробов, а постепенно рассасываясь из корневой пломбы, ухудшают качество obturation, подрывая тем самым основу успеха лечения (Магид и др., 1969; Сосновский, Асеева, 1969). Все сказанное обосновывает выбор иодиола для целей санации корневых каналов и индикации их чистоты. На возможность применения иодиола как индикатора для определения чистоты корневых каналов указала Е. М. Беликова (1964), но не привела методики, которой она пользовалась при этом. Свойства иодиола как индикатора основаны на изменении интенсивности или полном исчезновении синей окраски при соприкосновении с белковыми средами (продукты распада тканей, гнойные выделения и т. п.).

«Методика применения иодиола: под ванночкой из нераздражающих антисептиков (3%-й раствор перекиси водорода, 2%-й раствор хлорамина, 2%-й раствор фурацилина или др.) проводится механическая обработка корневых каналов и эвакуация putridных масс. Затем через тонкую инъекционную иглу с помощью шприца вводится иодиол. Этим достигается воздействие его на микрофлору корневых каналов и ткани верхушечного периодонта. В дальнейшем при помощи стерильных ватных турунд, увлажненных иодиолом, проверяется степень чистоты корневых каналов. Если из канала извлекается турунда, изменившаяся в цвете, то обработка считается незавершенной» (Сосновский, Асеева, 1969 : 458).

Из 117 больных острый периодонтит был у 11 чел., обострившийся хронический — у 18, хронический фибринозный — у 39, гранулирующий — у 23, грануломатозный — у 26. Лечение проводили в 1—2 сеанса.

Эффективность обработки каналов иодиолом авторы проверяли бактериологическим контролем их чистоты с помощью инъекционной иглы, снабженной пульпэкстрактором. Содержимое пульпэкстрактора высевали на сахарный бульон и помещали на сутки в термостат при 37°. Выраженные микробы идентифицировали по общепринятой методике. Такой контроль чистоты корневых каналов проводили до начала лечения и после механической и медикаментозной обработки, пока турунда с иодиолом уже не обесцвечивалась, а сохраняла свой темно-синий цвет.

Как показали анализы, до начала лечения во всех случаях каналы были инфицированы смешанной микрофлорой с преобладанием стрептококков и стафилококков. После предварительной обработки каналов иодином при наличии измененной в цвете турунды только в 12 из 119 зубов посев оказался стерильным, во всех остальных случаях каналы были инфицированными, причем выделялись преимущественно стафилококки. При тщательной обработке корневых каналов иодином, когда турунды сохраняли темно-синий цвет, 88 (74%) каналов оказались стерильными, а 31 (26%) — инфицированными.

Применение иодиола при периодонтитах осложнений не вызывало. В ближайшие дни после пломбирования корневых каналов у 6 чел. (5%) появились боли при накусывании на больные зубы, но они проходили через 2—3 дня.

Полученные авторами результаты дали им основание сделать вывод, что «обработка корневых каналов иодином при лечении верхушечных периодонтитов и характеристика его с помощью степени чистоты последних является простым, доступным методом (тестом) и может быть рекомендована для применения в практике» (Сосновский, Асеева, 1969 : 459).

Ю. Д. Сосновский, Г. В. Гасюк и Р. П. Гайдукова (Кафедра терапевтической стоматологии Волгоградского государственного медицинского института и 12-е больнично-поликлиническое объединение города Волгограда, 1970) поставили своей задачей изучить клинические проявления лекарственных стоматитов у детей и выработать рациональные методы их лечения и профилактики.

С 1966 г. под наблюдением авторов находилось 72 ребенка по поводу различных форм лекарственных стоматитов. Лекарственные стоматиты начинались остро внезапным повышением температуры тела от 38—38.6 до 40.1°. Дети становятся беспокойными, отказываются от приема пищи, плохо спят, капризничают. Появляются неприятный запах изо рта, усиленная саливация, иногда общая слабость, головные боли, тошнота, рвота, зуд и жжение в области слизистой оболочки полости рта, на которой появляются элементы поражения в виде катара, пузырей, эрозий, афт, язв и проч. Эти формы нередко сочетаются у одного ребенка. Медикаментозный стоматит не имеет своей излюбленной локализации, слизистая оболочка зева, миндалин, мягкого неба, языка поражается одинаково часто, приобретая при этом ярко-красную окраску с цианотичным оттенком. Межзубные десневые сосочки гипертрофируются, набухают, становятся рыхлыми, кровоточат. Язык становится отечным, гладким, точно отполированным, с отдельными участками неравномерной десквамации эпителия.

При исследовании крови отмечаются ускоренная РОЭ, лейкоцитоз, часто эозинофилия. При тяжелых формах появляются плазматические клетки, токсигенность нейтрофилов.

Медикаментозные стоматиты у детей вызваны следующими антибиотиками:

Препараты	Число больных
Тетрациклин . . . . .	29
Тетрациклин с аспирином и норсульфазолом . . . . .	7
Тетрациклин со стрептоцидом . . . . .	3
Тетрациклин с сульфадимезином . . . . .	6
Тетрациклин с биомицином . . . . .	9
Биомицин . . . . .	5
Пенициллин, стрептомицин, сульфадимезин . . . . .	5
Пенициллин со стрептомицином . . . . .	5
Стрептомицин . . . . .	1
Сульфадимезин . . . . .	1
Стрептоцид . . . . .	1

Подавляющее большинство осложнений (75%) вызвано тетрациклином.

При бактериологическом исследовании мазков, взятых с патологически измененной слизистой оболочки полости рта, обнаружены стрептококки, стафилококки, грибки, кишечная палочка и др.

По тяжести заболевания были выделены три группы: тяжелая форма у 25 детей, средняя — у 43, легкая — у 4.

Ю. Д. Сосновский, Г. В. Гасюк и Р. П. Гайдукова проводили иодолотерапию медикаментозных стоматитов после отмены антибиотиков и других медикаментов, виновников их возникновения, наряду с лечением общего заболевания, витаминотерапией, высококалорийным рациональным питанием, десенсибилизирующими средствами (хлористый кальций, глюконат кальция и др.). Местное лечение заключалось в орошении полости рта теплыми растворами 0.55%-й перекиси водорода и 1%-й питьевой соды; ванночек и аппликаций иодиола 4—6 раз в день. Эффективность лечения авторы оценивали по срокам нормализации температуры тела, времени эпителизации поверхности патологического очага и улучшению общего состояния. При средней тяжести заболевания температура нормализовалась на 2—3-й день, при тяжелой — на 3—5-й. Эпителизация пораженной слизистой оболочки в легких случаях наступила за 2, при средней тяжести — за 3—4, в тяжелых случаях — за 3—5 дней. На 2—3-й день лечения уменьшались лимфатические узлы, общее состояние улучшалось, становился нормальным сон, исчезал неприятный запах изо рта. Полное выздоровление наступало при легкой форме на 2-й день, средней — на 3—6-й, тяжелой — на 5—8-й. Каких-либо осложнений или побочных реакций во время и после лечения, связанных с применением иодиола, авторы не наблюдали.

«Приведенные клинические наблюдения подтверждают высокий терапевтический эффект местного применения иодиола в комплексном лечении острых медикаментозных стоматитов у детей» (Сосновский и др., 1970 : 131).

Авторы убедительно подтвердили токсическое действие тетрациклина на слизистую оболочку пищеварительного канала в его начальном отрезке и впервые при таком поражении продемонстрировали высокий лечебный эффект иодиола, который не только стерилизовал, но и регенерировал разрушенный тетрациклином эпителий слизистой оболочки. Лечебный эффект иодиола несомненно был бы еще выше, если бы перед применением иодиола больные полоскали рот слабым раствором соляной или лимонной кислоты или только иодиолом 10—12 раз в сутки. Применение 1%-го раствора соды подщелачивает слюну, и без того щелочную. А как известно, щелочи разлагают и инактивируют иодиол. В известной степени это и было в данном случае. Рекомендую также применение иодиола внутрь 2—3 раза в сутки по 40—50 мл на прием, так как тетрациклин оказывает свое токсическое разрушающее действие на слизистую оболочку не только полости рта, но и оболочки кишечника вызывая энтериты и колиты, иногда с очень тяжелым течением и даже трагическим исходом.

Ю. Д. Сосновский и Л. И. Фарбер в очень ценной, оригинально задуманной и хорошо выполненной работе на Кафедре терапевтической стоматологии Волгоградского медицинского института и в бактериологической лаборатории 12-го больнично-поликлинического объединения Волгограда исследовали чувствительность микрофлоры полости рта к антибиотикам, иодиолу и иодистому крахмалу (амилоидину) при острых стоматитах у детей (Сосновский, Фарбер, 1969). Авторы сообщают, что в стоматологическом отделении 12-й больницы в течение 1965—1968 гг. при комплексном лечении острых стоматитов с успехом применяют иодистый крахмал и иодиол. Целью их работы было обобщить резуль-

таты изучения чувствительности микрофлоры к этим препаратам и антибиотикам.

Методика исследования, применяемая авторами, заключалась в следующем. «Мазок со слизистой оболочки полости рта, взятый стерильным тампоном у больных при остром стоматите, переносится в пробирку с питательной средой (сахарный бульон 1—2%-й) и помещается на 24 часа в термостат при температуре 37° для выращивания полимикробной флоры. Через 24 часа в чашки Петри наливают 20.0 мл мясо-пептонного агара, на который через 30 мин. (после подсушивания) наносится и равномерно распределяется 0.1—0.2 (1 капля) смеси микробных культур, содержащих 500 млн микробных тел, выращенных в пробирке. На поверхность посева стерильным пинцетом помещаются стандартные диски с антибиотиками, иодистым крахмалом и иодином, приблизительно на равном расстоянии (около 2 см) друг от друга и от стенок чашки Петри. Затем чашки на 24 часа снова помещаются в термостат при температуре 37°, после чего измеряют зону полной задержки роста микроорганизмов в мм (по диаметру).

Бактериологические исследования материала в 118 мазках, взятых из патологических очагов слизистой оболочки полости рта при острых стоматитах у детей, выявили чувствительность к пенициллину в 6.8, левомецитину — 6.8, стрептомицину — 9.4, тетрациклину — 9.4, мономицину — 13.3, биомикину — 15.5, иодкрахмалу — 30.2, иодиному — 54.6%. Таким образом, наибольшая чувствительность патогенной микрофлоры проявляется к иодиному, что подтверждается и нашими клиническими наблюдениями» (Сосновский, Фарбер, 1969 : 461).

Та часть работы, которая относится к исследованию чувствительности микрофлоры к антибиотикам, выполнена правильно и выводы авторов заслуживают полного доверия. Иначе обстоит дело с иодполимерами. Официальная методика, принятая для исследования чувствительности микрофлоры к антибиотикам, непригодна для изучения иодполимеров. Мясо-пептонный агар как белковая среда инактивирует не только иодполимеры, в данном случае иодистый крахмал и иодинол, но и все активные формы иода, содержащие положительно одновалентный иод. Как показали наши исследования электронных спектров поглощения растворов соединений иода в степени окисления  $1+$  в присутствии белков, белок поглощает  $I^{1+}$ , превращая его в биологически неактивную форму  $I^{1-}$ . Это, во-первых. Во-вторых, определение активности препаратов по измерению зоны задержки роста в плотной среде, опять-таки разработанное для антибиотиков, непригодно для исследования иодполимеров вроде иодиола и совершенно непригодно для иодвысокополимеров, например иодистого крахмала. Молекулы высокомолекулярных комплексов, заключающие положительно одновалентный, следовательно, обладающий антимикробным действием иод, не могут продвигаться в плотной среде с той же скоростью, как малые молекулы антибиотиков. Очень интересно, что, по данным Ю. Д. Сосновского и Л. И. Фарбера, чувствительность микробной флоры к иодкрахмалу составляет 30.2, а к иодиному — 54.6%. По-видимому, это объясняется тем, что молекулярный вес иодиола ( $\sim 12\,000$ ) невелик в сравнении с молекулярным весом крахмала ( $> 1$  млн). Таким образом, в мясо-пептонном агаре молекулы иодполимеров разлагаются белками, которые превращают активную форму иода в неактивную, а движение огромных молекул иодвысокополимеров тормозится в плотной среде, и они не достигают своей цели так быстро, как малые молекулы антибиотиков. Принимая все это во внимание, можно только удивляться тому, что авторы получили принципиально верный результат, определив высокую чувствительность микрофлоры к иодиному и его клиническую эффективность. Если бы



они применили обычный метод, которым пользуются бактериологические лаборатории, помещая микробную взвесь в пробирки с последовательными разведениями иодполимеров в физиологическом растворе или дистиллированной воде, результат, конечно, был бы еще лучше.

## Глава XV

### ПРИМЕНЕНИЕ ИОДИНОЛА В ГИНЕКОЛОГИИ

Трихомониаз мочеполовых органов человека представляет очень распространенное воспалительное заболевание дистальных отделов мочевых и половых путей, обусловленное инвазией влагалищной трихомонады. Из числа гинекологических амбулаторных больных 20—40% страдает трихомониазом. Влагалищная трихомонада (*Trichomonas vaginalis*) — простейший одноклеточный организм, паразитирующий только у человека и очень нестойкий во внешней среде. Так как заражение происходит только половым путем, некоторые авторы считают трихомониаз венерическим заболеванием.

Е. Т. Васильева, В. Н. Кацаева и Г. Г. Хечинашвили (Кафедра акушерства и гинекологии 1-го ЛМИ им. акад. И. П. Павлова) впервые применили при мочеполовом трихомониазе иодиол, считая а priori, что он имеет ряд преимуществ перед осарсолом. Иодиол нетоксичен, устойчив при хранении и как жидкость может быть непосредственно применен для санации слизистых, что имеет особую важность при обработке уретры и мочевого пузыря. «Методика лечения заключалась в следующем: предварительно при помощи физиологического раствора хлористого натрия из влагалища, уретры и шейного канала удалялись слизь и гнойные выделения. После этого производилось тщательная обработка иодиолом. Протирание иодиолом слизистых оболочек влагалища, уретры и шейного канала производилось два-три раза в течение одной процедуры с последующим применением влагалищной ванночки из 15—20 мл раствора. Подобные процедуры повторялись ежедневно или через день, всего от 5 до 10 раз. При обнаружении трихомонад в уретре или в моче применялось также введение иодиола в мочевой пузырь. Одновременно с лечением женщин проводились терапевтические процедуры у их мужей с целью ликвидации трихомонадоносительства; эти процедуры проводились в урологическом кабинете 31-й поликлиники сотрудником Кафедры урологии 1-го ЛМИ Р. О. Залевским и заключались в инстилляциях раствора иодиола ежедневно или через день в передний отдел уретры от 3 до 5 раз» (Васильева, Кацаева, Хечинашвили, 1962 : 81).

На базе Акушерско-гинекологической клиники 1-го ЛМИ и женской консультации № 34 Ленинграда лечение иодиолом проведено у 100 женщин, из них 44 женщины страдали трихомониазом от 6 мес. до 18 лет, 32 — 1—6 мес. и у 24 женщин заболевание было обнаружено незадолго до начала лечения. Уже после 2—3 процедур иодиолотерапии самочувствие больных значительно улучшалось, клинические проявления болезни исчезали либо значительно уменьшались. «Трихомонады, как правило, не обнаруживались, а степень чистоты влагалищного содержимого переходила из IV во II. Это явление обусловлено уничтожением патогенной и последующим восстановлением нормальной влагалищной флоры. Иначе говоря, под влиянием иодиола нарушался так называемый паразитоценоз и таким образом ухудшались условия существования как для патогенных бактерий, так и для паразитов» (там же : 82).

Таблица 15

Эффективность лечения мочеполювого трихомониаза иодином в зависимости от стадии и давности заболевания

(По: Васильева, Кацаева, Хечинашвили, 1962)

Стадия и давность заболевания	Эффективность лечения			Всего наблюдалось женщин
	стойкое излечение	временное улучшение	отсутствие эффекта	
Острая . . . . .	22	2	—	24
Подострая . . . . .	24	8	—	32
Хроническая . . . . .	5	35	4	44
Всего наблюдений . .	51	45	4	100

Чем раньше обращаются за врачебной помощью больные трихомониазом мочеполювых органов, тем эффективнее иодиолотерапия (табл. 15). При острых формах заболевания стойкое выздоровление достигается в 91,7% случаев, при подострых — в 75%, при хронических — только в 11,4% случаев, зато в подавляющем большинстве случаев (79,5%) получено временное улучшение. Стойкого выздоровления можно достигнуть просто более продолжительным лечением, чем принятое по схеме авторов.

Больная Е., 52 лет, домашняя хозяйка, взята на учет для проведения лечения иодином 11 XI 1960. Жалобы на бели гнойного характера и периодически появляющийся зуд в области наружных половых органов. В течение четырех лет страдает мочеполювым трихомониазом. Неоднократно подвергалась лечению осарсолом, но без стойкого эффекта.

При взятии на учет обнаружены явления трихомонадного кольпита (гиперемия слизистой оболочки влагалища и пенящиеся выделения зеленоватого цвета). В отделяемом из влагалища обнаружены трихомонады, степень чистоты IV; гонококк Нейссера не найден (больная за две недели до начала лечения была подвергнута провокации на предмет выявления скрытой гонореи).

Лечение иодином начато со дня взятия на учет. Всего было проведено семь процедур ежедневно. После окончания курса иодиолотерапии наступило клиническое излечение и в отделяемом из влагалища трихомонад не обнаруживали. Однако через три недели больную вновь стали беспокоить небольшой зуд и гнойные бели, а при обследовании была установлена типичная картина трихомониаза с обнаружением паразитов в отделяемом из влагалища. Было проведено два более продолжительных курса ежедневного лечения иодином (по 10 процедур) с интервалом в 20 дней. Наступило стойкое излечение; при неоднократных контрольных осмотрах (последний осмотр 24 VI 1961) явлений трихомониаза не обнаружено. Муж больной, несмотря на отсутствие у него клинических проявлений мочеполювого трихомониаза, был подвергнут санации переднего отдела уретры раствором иодиола.

В результате своих исследований Е. Т. Васильева, В. Н. Кацаева и Г. Г. Хечинашвили сделали следующее заключение: «Таким образом, на основании проведенных клинических наблюдений следует считать, что иодиол наряду с активными антимикробными и фунгицидными свойствами обладает губительным действием на влагалищную трихомонаду и поэтому может быть рекомендован для лечения трихомониаза мочеполювых органов» (1962 : 80). Возможно, что применение водно-глицеринового раствора иодиола вместо водного даст более высокий лечебный эффект и приведет к стойкому выздоровлению даже в хронических тяжелых случаях мочеполювого трихомониаза.

Очень эффективной оказалась иодиолотерапия больных с п у э р - перальными язвами и гнойными ранами промежности, впервые примененная на Кафедре акушерства и гинекологии 1-го ЛМИ им. акад. И. П. Павлова.

Как известно, во время родов нередко имеют место повреждения шейки матки, стенок влагалища и промежности, которые могут быть причиной тяжелых инфекционных послеродовых заболеваний. Кроме того, заживление вторичным натяжением ран мягких родовых путей приводит к опущению и выпадению половых органов, выворотам шейки матки и ряду других осложнений и заболеваний. Поэтому все обнаруженные повреждения подвергаются ушиванию. В некоторых случаях при плохом заживлении ушитых повреждений образуются пуэрперальные язвы и гнойные раны, длительное существование которых может вызвать интоксикацию организма и распространение инфекции на вышележащие отделы половых путей. Для лечения пуэрперальных язв и гнойных ран промежности применяют различные антибиотики, а местно — антисептики, ультрафиолетовые лучи. То же делается и при подготовке родильниц к наложению вторичных швов на нагноившиеся раны промежности, причем такая подготовка длится 7—20 дней (Солнцева, 1963). Врачи акушеры-гинекологи заинтересованы, конечно, в сокращении этих сроков. Поэтому поиски эффективных средств, способствующих быстрому заживлению поверхностных повреждений и очищению глубоких ран, имеют большое значение. Как показывает практика, хирургия такими средствами в настоящее время не располагает.

Е. Т. Васильева, Н. И. Казанская и Г. Г. Хечинашвили, учитывая эти обстоятельства, а также опыт применения йодинола при трихомониазе мочеполовых органов женщины (Васильева, Кацаева, Хечинашвили, 1962), решили использовать йодинол при лечении пуэрперальных язв и при подготовке нагноившихся ран промежности для хирургического вмешательства. Методика лечения пуэрперальных язв и гнойных ран промежности была очень простой. Она сводилась к проведению в течение дня повторных орошений влагалища и раневых поверхностей йодином после предварительного механического очищения их от гнойного отделяемого. Авторы подвергли йодинолотерапии всего 68 женщин, из которых у 52 родильниц препарат был применен для лечения пуэрперальных язв, а у 16 — для санации ран перед наложением вторичных швов (на промежность у 11 и на шейку матки у 5). Очищение ран от гнойных налетов и прекращение гнойных выделений происходило в течение первых 3—4 дней от начала лечения. При этом наблюдалось быстрое заживление поверхностных повреждений (пуэрперальных язв), а глубокие раны оказывались достаточно подготовленными для наложения вторичных швов.

Для иллюстрации сказанного привожу выписки из историй родов трех женщин. Первобеременная Ю., 21 года. Роды на 38-й неделе в ягодично-ножном предлежании. Нефропатия. Магнезиальная терапия в родах. Гематома влагалища и разрыв промежности II степени. Температура тела в первые сутки после родов 37,7°, затем нормальная. Швы на промежности нагноились. Применение йодинола начато с 8-го дня после родов. На 12-й день после освежения краев раны промежности вторично наложены швы. Рана зажила первичным натяжением.

Повторнородящая М., 33 лет, поступила в клинику по поводу кольпита при беременности двойней. В течение четырех дней перед родами применялось орошение влагалища перекисью водорода. В родах был произведен разрез промежности по старому рубцу. Швы разошлись полностью. Йодинол применялся с 8-го дня после родов. Наложенные впоследствии вторичные швы зажили первичным натяжением.

Первородящая З., 35 лет. Эндометрит в родах. Затяжное течение родов. Вакуум-экстракция по поводу асфиксии плода. Перинеотомия. Разрыв шейки. Швы на промежности зажили первичным натяжением, а на шейке разошлись. Температура до 37,4° в течение первых 13 дней. Йодинол применили только с 10-го дня, а на 15-й день были наложены вторичные швы, которые зажили первичным натяжением.

«Проведенные клинические наблюдения дают основание считать, что йодинол является эффективным средством для лечения пуэрперальных

язв и для санации гнойных ран мягких родовых путей перед вторичным наложением швов» (Васильева, Казанская, Хечинашвили, 1967 : 91).

Интересные результаты получены при сравнительном применении водного и водно-глицеринового раствора иодиола в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения РСФСР в Москве. Растворы иодиола применяли у женщин при 1) наличии трещин сосков, 2) расхождении швов промежности и 3) наличии язв промежности.

При наличии трещин сосков после кормления ребенка препарат при помощи пипетки или тампона наносили на сосок два раза в день. Препарат оставляли на соске открытым до полного высыхания. При последующем кормлении соски обмывали раствором апаргена 1 : 10 000. Всего было подвергнуто лечению 108 родильниц с глубокими и поверхностными трещинами сосков. Водный раствор положительных результатов не дал. Применение водно-глицеринового раствора иодиола при наличии поверхностных трещин сосков купировало болезненность к концу 1—2-х суток. Эпителизация наступала на 2—3-е сутки. При глубоких кровоточащих трещинах сосков болезненность прекращалась к концу 2—3-х суток. Эпителизация начиналась на 4—5-е сутки.

Применение иодиола для лечения женщин с послеродовыми и язвами промежности и частичным расхождением швов на промежности проведено у 14 больных. После предварительной обработки раневой поверхности перекисью водорода и обсушивания наносили иодиол. Водный раствор иодиола у этих женщин оказался малоэффективным. Применение водно-глицеринового раствора при частичном расхождении швов приводило к быстрой эпителизации. При послеродовых язвах промежности наблюдалось быстрое очищение раны от налетов в течение 2—3 дней с последующим гранулированием и эпителизацией раневой поверхности.

Указанные клинические наблюдения позволили Институту акушерства и гинекологии рекомендовать применение водно-глицеринового раствора иодиола в клинике послеродовых заболеваний для лечения сосков и послеродовых язв промежности. Работа выполнена в связи с решением Фармакологического комитета Министерства здравоохранения СССР (отчет Института акушерства и гинекологии от 2 I 1962).

## Глава XVI

### ИОДИНОЛОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Уже в глубокой древности врачи — правда, это были великие врачи — отдавали себе отчет в том, что ангина связана каким-то образом с поражением других органов. Гиппократ правильно указал на связь между заболеванием горла и поражением суставов, Цельс описал отеки лица и ног, зависящие, по его мнению, от ангины, а также удаление миндалин в связи с их заболеванием. Острый и хронический тонзиллит представляет очень сложную патологию со многими неизвестными. Исключительная важность всестороннего изучения тонзиллярной проблемы и поисков эффективных средств борьбы с острым и хроническим тонзиллитом, прежде всего средств консервативных, объясняется двумя главными причинами: во-первых, тонзиллит представляет чрезвычайно распространенное заболевание, во-вторых, этиологически и патогенетически он часто связан с тяжелыми заболеваниями важных органов и систем — ревматизмом, нефритом, пиелитом, сепсисом, тяжелыми поражениями сердца и т. д.

Антибиотики и сульфаниламиды, как показывает клиническая практика, малоэффективны при лечении как острого, так и хронического тонзиллита. При ангине, «как и при многих других заболеваниях, сульфаниламидные препараты и антибиотики нередко быстро дают снижение  $t^{\circ}$  и ослабление общих токсических явлений; однако течение местных воспалительных процессов (определяемых фарингоскопически) остается при этом обычным» (Преображенский, 1956 : 1177). «Быстрое падение температуры и ослабление всех симптомов ангины в условиях пенициллинотерапии иногда маскируют общую картину болезни и создают ложное впечатление об уже начавшемся выздоровлении, в то время как основной процесс еще далек от ликвидации. В этом заключается также одна из отрицательных сторон пенициллинотерапии ангин, так как создается угроза рецидивов болезни и осложнений» (Лопотко, Лакоткина, 1963 : 145).

Идиол для лечения больных хроническим тонзиллитом был впервые применен в 1958 г. И. В. Абразевич (1962а). Исходя из того факта, что роль инфекта, находящегося в лакунах миндалин, не является ведущей в этиологии хронического тонзиллита и метатонзиллярных заболеваний и что большую роль играют изменения реактивности макроорганизма, она обратила особое внимание на систему ферментов гиалуроновая кислота—гиалуронидаза. Эта система изучена лучше других ферментных систем, находящихся в межклеточном основном веществе соединительной ткани, которое в настоящее время считается живой субстанцией. Гиалуроновая кислота регулирует биохимические процессы, определяющие степень тканевой проницаемости. Некоторые микроорганизмы обладают способностью выделять гиалуронидазу, которая при контакте с гиалуроновой кислотой межклеточного вещества разрушает последнюю. Благодаря этому уменьшается вязкость основного вещества и увеличивается проницаемость сосудистых стенок и тканевых мембран. Все сказанное в полной мере относится и к соединительной ткани миндалин. Как известно, основное вещество соединительной ткани миндалин богато гиалуроновой кислотой. Под действием гиалуронидазы  $\beta$ -гемолитического стрептококка, обычно присутствующего в лакунах и ткани миндалин, гиалуроновая кислота разрушается, понижается вязкость межклеточного вещества соединительной ткани и снижается либо теряется его защитная функция. Миндалины становятся проницаемыми для микробов, аллергенов и разных других патогенных факторов. В эксперименте на кроликах, которым вводят гиалуронидазу, в основном веществе миндалин наблюдается повышение проницаемости сосудов этого органа в виде набухания, пролиферации клеточных элементов и другие изменения, очень напоминающие ревматическое заболевание. В соединительной ткани миндалин, помимо серозного пропитывания, обнаруживаются лимфоидные клетки, лейкоциты, гистиоциты, отдельные инфильтраты и прослойки грануляционной ткани, а в некоторых случаях обнаруживаются даже ашофские гранулемы.

Такое состояние миндалин И. В. Абразевич называет ревмотонзиллитом и считает вполне возможным, что ангина, якобы предшествовавшая ревматизму, и есть первая, клинически определенная атака ревматизма. Она считает ревматизм общим заболеванием миндалин, суставов, сердца и сосудов, заболеванием их соединительной ткани. На этом основании И. В. Абразевич считает, что при самом хирургическом вмешательстве — тонзиллэктомии — нельзя быть уверенным, что ангины не повторятся, так как оставшаяся лимфоидная ткань может снова подвергнуться заболеванию. Вследствие этого разработка эффективных методов консервативной терапии хронического тонзиллита имеет большое значение в решении тонзиллярной проблемы.

Ввиду неэффективности антибиотиков и сульфаниламидов при лечении больных хроническим тонзиллитом И. В. Абразевич впервые применила при этом заболевании иодинок. Для изучения механизма действия иодинок был использован текст системы гиалуронидазы—гиалуроновая кислота. Для сравнения эффективности иодинок с общепринятыми препаратами аналогичные испытания были проведены с пенициллином, стрептомицином и фурацилином.

Для определения соотношения гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы производилась проба Мак-Клина (McClean, Hale. 1941). Перед опытом определяли рабочую дозу гиалуроновой кислоты. Гиалуроновую кислоту получали из измельченных пупочных канатиков путем экстракции в течение 10 мин. двойным объемом дистиллированной воды на кипящей водяной бане. Вытяжку фильтруют через вату и марлю. В ряд пробирок разливают 0.1—0.6 мл вытяжки и доводят объем жидкости до 1 мл дистиллированной водой. Затем пробирки нагревают при 37° С 15 мин. на водяной бане либо 30 мин. в термостате, а затем, быстро охладив их, добавляют в каждую пробирку по 0.1 мл (2 капли) 2н. раствора уксусной кислоты. Пробирки просматривают через 30 мин. при комнатной температуре. За рабочую дозу принимается наименьшее количество вытяжки, образующее отчетливый сгусток.

Для основного опыта смешивают 0.5 мл взвеси испытуемого штамма в дистиллированной воде, содержащей 1 млрд микробных тел в 1 мл по оптическому стандарту (смыв суточной агаровой культуры), рабочую дозу гиалуроновой кислоты и доводят объем дистиллированной водой до 1 мл. В контроль вместо культуры добавляют равный объем дистиллированной воды. Далее поступают, как и при определении рабочей дозы. Отсутствие сгустка в пробирке с культурой при наличии его в контроле свидетельствует о распаде гиалуроновой кислоты, т. е. о способности данного штамма продуцировать гиалуронидазу (Тец, 1958).

У больных хроническим тонзиллитом до и после обработки миндалин иодиноком или другими препаратами брали мазок для посева микробов на кровяном агаре, определяли рост колоний за 1—4-е сутки, после чего производили пробу Мак-Клина.

До обработки миндалин иодиноком  $\beta$ -гемолитический стрептококк дал пышный рост с зоной гемолиза. То же на 2—4-е сутки. В этих опытах при пробе Мак-Клина сгусток не образовался, так как гиалуроновая кислота была разрушена гиалуронидазой микроба. После обработки миндалин иодиноком роста микробов не было или обнаруживались только мелкие колонии без зоны гемолиза. На 2—4-е сутки почти во всех случаях наблюдался рост атипичных колоний стрептококка без зоны гемолиза, а проба Мак-Клина во всех случаях обнаруживала наличие сгустка, что указывало на разрушение гиалуронидазы микроба и сохранение гиалуроновой кислоты. Наступили поистине замечательные глубокие биохимические превращения, в результате которых гемолитический стрептококк потерял свои патогенные свойства. После обработки миндалин иодиноком посев на кровяном агаре давал рост стрептококка, который уже не образовывал зоны гемолиза, т. е. утрачивал свой наиболее характерный признак. Иодинок превратил высокопатогенный  $\beta$ -гемолитический стрептококк в безобидный сапрофит, утративший способность продуцировать гиалуронидазу. Совершенно другие результаты получила И. В. Абразевич после обработки миндалин физиологическим раствором, пенициллином, стрептомицином и фурацилином. При посеве на кровяной агар микробы образовали зону гемолиза, а при пробе Мак-Клина сгусток отсутствовал — микробы остались продуцентами гиалуронидазы. Эти экспериментальные исследования находятся в полном соответствии с результатом лечения больных, которое состояло из 3—5-кратного промывания лакун миндалин по Н. В. Белоголовову с 2—3-дневными промежутками. На одно промывание расходовалось 50 мл иодинок.

Под наблюдением И. В. Абразевич находились 240 больных хроническим тонзиллитом, из которых 200 (основная группа) лечили исклю-

чительно иодиолом, а 10 (контрольная группа) — пенициллином. До лечения иодиолом большинство больных подвергалось длительному и разнообразному консервативному лечению. Широко применяли антибиотики (промывание лакун, внутримышечные и местные инъекции), полоскания антисептиками, облучение зева кварцем, контофорез с новокаином на подчелюстную область, гальванокаустикку миндалин и т. п. В основной группе у 108 чел. наблюдали выраженные симптомы хронического тонзиллита с частыми (5—6 раз в году) ангинами в анамнезе, у 24 — в анамнезе перитонзиллярные абсцессы, у 68 — различные метатонзиллярные заболевания. При объективном обследовании отмечены увеличенные разрыхленные миндалины с глубокими лакунами, казеозными пробками и жидким гноем, частично спаянные с дужками. У 64 больных — перитонзиллярные абсцессы. У 32 больных детей в возрасте 5—15 лет наблюдали постоянную субфебрильную температуру до 37° 4, 13 из них находились под наблюдением ревматологов, которые рекомендовали тонзиллэктомию. У большинства больных — увеличение подчелюстных лимфатических узлов, у 6 — метатонзиллярные заболевания (ревмокардиты, поражения почек, суставов) и длительный стойкий субфебрилитет. Больные жаловались на общую слабость, быструю утомляемость, вялость, недомогание, головные боли. Больных контрольной группы лечили многократными промываниями лакун миндалин пенициллином. После лечения у 6 больных отмечали повторные ангины, у 2 чел. произведена тонзиллэктомия по совокупности ЛОР- и терапевтических показаний, у 2 — ангины не было.

В качестве иллюстрации лечебной эффективности иодиола приведем из работы И. В. Абрамевич (1962а) краткие выписки из истории болезни.

Больной С., 9 лет. Ежегодно 4—5 раз болеет ангинами с повышением температуры до 39°. Ангины протекают с шейными лимфаденитами. После каждой ангины длительный субфебрилитет. Заболевание связывает с охлаждением тела. Лечился всевозможными антибиотиками. От занятий физкультурой освобожден. **Объективно.** Общее состояние удовлетворительное. Миндалины увеличены, разрыхлены, с глубокими лакунами, умеренно выраженная сухость задней стенки глотки. Остальные ЛОР-органы без особенностей. Подчелюстной и шейный лимфаденит. Диагноз: хронический тонзиллит. При промывании супратонзиллярного пространства иодиолом получен жидкий гной. После трех промываний иодиолом миндалин уменьшился, промывная жидкость чистая. При контрольном осмотре через 6 мес., затем через 1 год жалоб не предъявляет, ангинами не болен, температура нормализовалась.

Больная К., 32 лет. Жалобы на частые ангины, недомогание, общую слабость, головные боли, быструю утомляемость, постоянный субфебрилитет. Длительное время лечилась консервативно, предложена тонзиллэктомия. **Объективно.** Миндалины разрыхлены, с глубокими лакунами и казеозными массами в них. Диагноз: хронический тонзиллит. Температура 37,2°. Проведено пятикратное промывание иодиолом лакун миндалин и супратонзиллярного пространства. Ангины в течение 2 лет нет. Жалоб больная не предъявляет и считает себя здоровой.

Больная А., 48 лет. Страдает частыми ангинами (3—4 раза в году) с повышением температуры до 39°. Обострения заболевания возникают иногда даже при незначительных охлаждениях тела. Считает себя больной свыше 20 лет. Проводилось длительное и разнообразное консервативное лечение. Около 15 лет назад во время очередного обострения болезни появились боли и припухлость в области суставов рук и ног. Общее состояние больной значительно ухудшилось, наступили изменения со стороны крови (длительно держалась ускоренная РОЭ). Больная с диагнозом ревматический полиартрит находилась под наблюдением терапевта. Проводилось многократное специальное санаторно-курортное лечение. В дальнейшем даже легкие обострения болезни сопровождались болями в суставах той или иной интенсивности. Терапевты многократно ставили вопрос о тонзиллэктомии, но ввиду повышенного артериального давления последняя не могла быть произведена. Жалобы на частые ангины, сопровождающиеся болями в суставах, быструю утомляемость, постоянное недомогание, общую слабость, вялость, повышенную раздражительность. **При осмотре:** слизистая зева обычной окраски, миндалины не увеличены, спаяны с дужками, в лакунах казеозные массы. Произведено пятикратное промывание иодиолом лакун обеих миндалин. При контрольных осмотрах через 1 и 2 года больная жалоб не предъявляла, ангинами не болела, боли в суставах не возобновлялись, несмотря на то что больная неоднократно подвергалась охлаждению; считает себя здоровой.

Принимая во внимание результаты своих исследований, И. В. Абразевич рекомендовала «йодинол для введения в широкую клиническую практику как препарат антимикробного действия, имеющий все преимущества перед другими общеизвестными средствами консервативной терапии больных хроническим тонзиллитом» (Абразевич, 1962а : 60).

В Ленинградском санитарно-гигиеническом институте рядом исследователей (Б. М. Млечин, В. Е. Казакова, С. М. Цирульников и М. М. Гамер) по предложению председателя проблемной комиссии АМН СССР Б. С. Преображенского была проведена работа по лечению йодином больных хроническим тонзиллитом. Для исследования возможного токсического действия йодиола на миндалинковую ткань у 25 больных, подлежащих тонзиллэктомии, в течение 5 дней до операции проводили ежедневное промывание йодином лакун только правых миндалин. После тонзиллэктомии и правые и левые миндалины подвергали гистологическому исследованию. Специфических изменений, обусловленных действием йодиола, обнаружено не было (Млечин и др., 1964).

Лечению йодином было подвергнуто 174 чел., из которых 91 больному (1-я группа) проводили промывание лакун миндалин йодином посредством электроотсоса в условиях стационара, а 83 больным — по А. В. Белоголову в амбулатории (2-я группа). Курс лечения состоял из 10—12 промываний, которые, как правило, делали через день. У 39% больных спустя 2—4 мес. курс лечения был повторен.

До и после лечения производили микробиологические исследования содержимого лакун в лаборатории Кафедры микробиологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института, а также исследовали отпечатки с поверхности миндалин. У 93.5% больных был высеян зеленающий стрептококк, у 29% — гемолитический. После лечения у 25% больных число колоний уменьшилось, а у 11% увеличилось, качественный же состав флоры остался прежним. [По-видимому, имело место превращение вирулентных стрептококков в авирулентные формы (Абразевич, 1962а)].

Исследование отпечатков миндалин у 49 больных обнаружило уменьшение количества дегенеративных клеток и усиление фагоцитарной функции.

«После лечения общее состояние у большинства больных улучшалось, исчезали жалобы со стороны сердца, нормализовались державшаяся у некоторых больных субфебрильная температура и ускоренная РОЭ, небные миндалины уменьшались в размерах, уплотнялись, лакуны в известной степени очищались. Однако из первой группы продолжали болеть ангинами 11, а из второй 8 человек, которым была предложена тонзиллэктомия. Леченные йодином больные первой группы находились на диспансерном учете до 3 лет, а второй группы 1.5—2 года. На основании проведенных наблюдений можно полагать, что действие йодиола не является специфичным и не имеет особых преимуществ перед промыванием лакун антибиотиками и сульфаниламидами. Преимуществом этого препарата можно считать лишь его дешевизну и доступность.

Промывание миндалинковых лакун, независимо от специфического действия того или иного вещества, по-видимому, само по себе способствует повышению местной реактивности небных миндалин» (Млечин и др., 1964).

Таким образом, несмотря на то что йодиол не вызывает специфических изменений в ткани миндалин, т. е. он не токсичен, и вопреки тому, что после лечения йодином полное клиническое выздоровление отмечено у 87.9% больных 1-й группы и у 90.4% больных 2-й группы, весьма непоследовательно авторы делают вывод, что действие йодиола не имеет особых преимуществ перед промыванием лакун антибиотиками



и сульфаниламидами. Хочется задать вопрос — где, когда, с помощью каких антибиотиков можно промыванием лакун миндалин получить такой клинический эффект, какой получили Б. М. Млечин и соавторы с иодином? Нечто подобное могло быть только на заре антибиотикотерапии, до появления антибиотикоустойчивых форм микробов. Сейчас о таком клиническом эффекте антибиотико- и сульфаниламидотерапии при хроническом тонзиллите не может быть и речи. Преимуществом иодиола перед антибиотиками и сульфаниламидами, как это с полной очевидностью следует из работы Б. М. Млечина и соавторов, является не только дешевизна и доступность иодиола, но и его высокая клиническая эффективность.

К сожалению, это иногда остается не отмеченным авторами, которые, не давая себе труда разобраться в собственном фактическом материале или не обладая им, повторяют нелогичное заключение Б. М. Млечина и соавторов (Солдатов, 1969).

В полном согласии с фактическим материалом, полученным Б. М. Млечиным и соавторами, и в полном противоречии с их выводами находятся работы А. С. Варданяна (1967, 1968) и К. Г. Шукурjana (1970). А. С. Варданян исследовал состояние сосудистой и тканевой проницаемости у больных хроническим тонзиллитом до и после консервативного и хирургического лечения. Этот автор применял методы Кончаловского, Румпель-Леде, Мак-Клюра—Олдрича и внутривенную флуоресцеиновую пробу как вблизи миндалин, так и вдали от них (на предплечьях). Консервативное лечение заключалось в промывании лакун миндалин иодином. Курс лечения состоял из 10 промываний, которые делали, как правило, с промежутками в 2 дня. После курса промывания иодином у больных хроническим тонзиллитом снижалась патологически повышенная сосудисто-тканевая проницаемость. Курс лечения можно повторить через 2—4 мес. Метод может найти применение как у взрослых, так и у детей школьного возраста. В детской практике, в частности у детей дошкольного возраста, целесообразно смазывать миндалины иодином.

«После консервативного лечения снижается степень алергизации и повышается уровень реактивности всего организма. После проведения курса лечения промыванием лакун миндалин иодином у большинства больных отмечалось снижение титра антистрептолизина-0 и степени реакции со стрептококковым и стафилококковым алергенами. Клинические наблюдения убеждают нас в том, что промывания лакун миндалин иодином (который, по-видимому, не является в данном случае специфическим средством) имеет преимущества по сравнению с промыванием другими антисептическими веществами или антибиотиками. Иодиол, помимо антибактериального действия, обладает выраженной антигиалуронидазной активностью (В. О. Мохнач, 1962; И. В. Абрамвич, 1962, и др.). Этим, на наш взгляд, объясняется факт уменьшения всасывательной способности слизистой оболочки лакун миндалин после проведенного курса лечения. Кроме того, после консервативного лечения иодином у большинства больных в различные сроки наблюдалось заметное уменьшение небных миндалин и их уплотнение. Эту особенность отмечают Б. М. Млечин и соавт. (1964) и другие. Можно допустить, что иодиол способствует уплотнению тканевых барьеров миндалин, уменьшая их всасывательную способность» (Шукурjan, 1970 : 61—62).

Преимущества иодиола при лечении тонзиллитов по сравнению с другими антисептиками и антибиотиками подтверждаются широкой практикой его применения, к сожалению, мало отраженной в специальной литературе. В одном Ленинграде за последние годы иодиол с успехом применяется при лечении больных тонзиллитом более чем в 100 медицинских учреждениях.

ПРИМЕНЕНИЕ ИОДИНОЛА И АМИЛОИОДИНА  
ПРИ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ ПИЩЕВОДА

Химический ожог рассматривается, во-первых, как инфицированная рана и, во-вторых, как тяжелое общее заболевание организма. Помимо местного поражения тканей различной интенсивности, наступает общее отравление организма с патологическими изменениями различных жизненно важных органов и систем. Общая интоксикация вызывается не только непосредственным действием химического агента, но и токсическими продуктами распада тканей, а также микробными токсинами. Основным источником инфекции является аутоинфекция из полости рта как наиболее инфицированной области вследствие наличия кариозных зубов, хронического тонзиллита и т. п. Одной из главных причин гибели больных является бактериемия. Описаны даже случаи абсцессов мозга, возникших после химического ожога и закончившихся летально (Медоньски, 1957). Развитию патогенной полиморфной флоры способствуют еще и оптимальная температура, влажность полости рта и пищевода, а также наличие питательной белковой среды (некротически измененные ткани, остатки пищи и проч.). В организме создается своеобразный термостат с идеальными условиями для роста микрофлоры. Дополнительным источником инфекции могут явиться воспалительные процессы придаточных пазух носа и среднего уха.

Тяжелая патология при химических ожогах III—IV степени складывается из следующих главных элементов: 1) действие химического агента, вызывающее местное разрушение тканей и общую интоксикацию организма; 2) влияние инфекции (микробный фактор) с ее локальными проявлениями и общим токсическим действием; 3) психический фактор.

Методы, применяемые в настоящее время при химических ожогах, разделяются на консервативные и хирургические.

Консервативное лечение состоит из назначения химических противо-ядий, симптоматических средств и предоставления покоя травмированным органам. Применение веществ, теоретически нейтрализующих яды, т. е. слабых растворов кислот (уксусной, лимонной, виннокаменной) при отравлениях щелочами и растворов или взвесей соды, мела, жженой магнезии при отравлениях кислотами, малоэффективно. Химическое взаимодействие щелочей и кислот с тканями организма молниеносно, продукты этого взаимодействия не имеют ничего общего по химическому характеру с первоначально действовавшим агентом, и ни о какой действительной нейтрализации яда в тканях организма не может быть и речи. Несмотря на такую теоретически очевидную и клинически доказанную неэффективность применения «нейтрализующих» веществ при химических ожогах, их продолжают рекомендовать и применять, полагая, что даже через 5—7 часов еще можно нейтрализовать яд химическими противоядиями (Супрунов, 1960). Подобного рода «нейтрализация» или промывание желудка может принести вред больному. 10%-е растворы магнезии, известкового молока или соды могут быть не безразличным дополнительным химическим воздействием на ткани, уже получившие жестокую химическую травму. Больше смысла имеет введение через рот кусочков льда и различных масел — сливочного, растительного или вазелинового. Предпочтительнее, очевидно, сливочное и растительное масла, которые наряду с их механической функцией расширения пищевода являются пищевыми средствами.

Вопрос о лечении больных с химическими ожогами пищевода без инструментального вмешательства давно привлекает к себе внимание врачей. Рекомендации, которые делаются в этом направлении, имеют

в виду главным образом падающее расширение пищевода. Предлагается частое периодическое проглатывание кашицеобразной пищи, прованского масла, рыбьего жира с лимонным соком, просто кормление грубой пищей, наконец, введение 150—200 мл воздуха в желудок с тем, чтобы вызывать дилатирующее действие при его отрыгивании, и т. п. В основе всех этих предложений лежит правильная мысль о необходимости стремиться к расширению пищевода, по возможности избегая дополнительного раздражения пораженного органа. Перечисленные методы консервативного лечения не могут достичь поставленной цели уже по одному тому, что они только расширяют пищевод, но не лечат его. Применение многими авторами различных лекарственных препаратов (кортикостероиды, антибиотики, смазочные, нейроплегические и т. п. средства), как показывает широкая практика, никакого заметного положительного эффекта при химических ожогах пищевода не дает. Только тот метод консервативного, падающего расширения пищевода может привести к успеху, который одновременно эффективно лечит его. До последнего времени медицина такого метода не знала.

Методы консервативного лечения кажутся на первый взгляд рациональными и безопасными. При этом, действительно, почти исключаются возможности дальнейшего травмирования пораженных тканей или таких катастрофических событий, как перфорация пищевода. И все же консервативные методы лечения всегда связаны с огромным риском. Если не удастся сохранить на длительное время свободным просвет пищевода, добиться санации пораженной поверхности и регенерации травмированных тканей, неизбежно возникает сращивание стенок пищевода, которое ведет к рубцовым сужениям, деформациям или полному зарастанию пищевода. Это самое страшное осложнение химического ожога — стеноз пищевода.

С целью профилактики рубцовых сужений и стриктур пищевода и в качестве лечебной меры после их образования применяется бужирование — метод крайне несовершенный, грубо травматичный, жестокий, очень опасный, но, к великому несчастью, единственный. Инструментальное расширение пищевода и кардии желудка введением бужей через естественные пути впервые произвел Лорета чуть не сто лет назад (Лорета, 1883, цит. по: Биезинь, 1966), и за целое столетие хирургам не удалось придумать ничего лучшего.

В 1887 г. Гершуни (Gersuny, 1887, цит. по: Ванцяи, Тошаков, 1974) в целях профилактики сужений и стенозов пищевода впервые применил так называемое раннее бужирование. Этот метод был затем, насколько это вообще возможно, разработан и усовершенствован, были установлены оптимальные сроки начала лечения (7—8 дней с момента травмы), различные, к сожалению, многочисленные, противопоказания. В настоящее время раннее бужирование начинают через 5—10 дней после ожога, когда уменьшаются боли, нормализуется температура и т. д. В этом периоде бужирование проводится очень осторожно во избежание перфорации пищевода и последующих тяжелых осложнений, ежедневно или через день в течение месяца, а затем 1—2 раза в неделю в течение 2 месяцев (Макаренко, 1958).

Раннее бужирование имеет много противопоказаний: тяжелая степень отравления, воспаление легких, сильные боли, повышенная температура, тошнота, рвота, кровотечение, а также вообще подозрение на тяжелое повреждение пищевода (Данилов, 1962). В таких случаях бужирование приходится откладывать на 6—8 недель.

Позднее бужирование применяется после образования рубцовых стриктур в качестве лечебной меры. Позднее бужирование также прово-

дится ежедневно или через день, а затем 1—2 раза в неделю в течение 3—4 месяцев, а часто до полугода и даже дольше.

Длительный опыт применения бужирования показывает, что оно не предотвращает возникновения стенозов. З. Б. Рыскина (1959) наблюдала 106 больных. Бужирование производилось на 8—10-й день. Несмотря на это, у 19 чел. (18%) наступил рубцовый стеноз пищевода. Э. Я. Сунгайле (1959) сообщает об итогах лечения за 20 лет. По его данным, число стенозов достигает 28%, летальность 10%. Каждое бужирование ведет к опасности перфорации, так как отрывает, разрывает некротически измененную, обожженную слизистую оболочку (Belinoff, 1940).

При резких рубцовых сужениях пищевода оральное питание недостаточно. В тех случаях, когда другими способами, например питательными клизмами, не удастся устранить дефицита питания, прибегают к последнему средству — гастростомии, т. е. хирургическому наложению желудочного свища.

Впервые в 1880 г. в России А. С. Яценко предложил и применил метод расширения суженного пищевода путем ретроградного бужирования через гастростому — так называемое зондирование, или бужирование без конца (Яценко, 1880, цит. по: Биезинь, 1966). В настоящее время к гастростомии прибегают почти все врачи, занимающиеся лечением рубцовых стенозов пищевода. Некоторые хирурги очень широко применяют операции гастростомии. Г. М. Славкина (1954), производившая эту операцию у всех детей вне зависимости от степени непроходимости пищевода и общего состояния ребенка, рекомендует такое лечение при всех степенях сужения пищевода. И. В. Данилов (1962) у всех наблюдавшихся им 250 больных накладывал гастростому и производил бужирование. А. П. Биезинь и Э. Я. Сунгайле (Биезинь, 1966) накладывают желудочный свищ каждому восьмому ребенку.

Все виды бужирования во всех случаях являются длительной и тягостной процедурой. В свежих случаях ожогов курс бужирования продолжается 1.5—2 месяца. При ухудшении бужирование возобновляют. Рецидивы сужения пищевода отмечаются всеми клиницистами. «Восстановление просвета пищевода до нормального наступает редко, обычно остается большее или меньшее сужение. . . При уже развившемся рубцовом стенозе лечение проводят в течение нескольких лет, а то и всю жизнь» (Супрунов, 1960).

В 1962 г. на XXVII съезде хирургов широко обсуждался вопрос о химических ожогах пищевода и их лечении. Съезд счел нужным подчеркнуть в своем решении недостаточно настойчивое применение бужирования и поставил вопрос об увеличении выпуска бужей. Это авторитетное решение съезда не отражает, однако, какого-либо единства во взглядах клиницистов при оценке метода бужирования. В последнее время ряд авторов (Autier, 1955; Daly, Cardona, 1957; Koch, 1960; Волков, 1961; Ярославский, 1963; Глотов, 1964; Сармакешев, Ставицкий, 1965) категорически высказывается против применения бужирования, так как постоянное механическое раздражение обожженного пищевода бужом поддерживает воспалительный процесс в травмированном органе и удлиняет сроки заживления.

Когда продолжительное повторное бужирование не предупреждает рубцевания и облитерации пищевода на ограниченном участке или на всем его протяжении или больной не может глотать и питается через гастростому, иными словами, когда ему непосредственно угрожает смерть, единственным способом лечения является создание искусственного пищевода. Нельзя, при этом, однако, возлагать никаких особых надежд на то, что искусственный пищевод будет сколько-нибудь удовлетворительно выполнять функции собственного пищевода больного. «Старый пищевод бывает



Рис. 13. Рентгенограмма больного С.  
а—е — до лечения (1 X), ж — после ле-  
чения (5 XI).

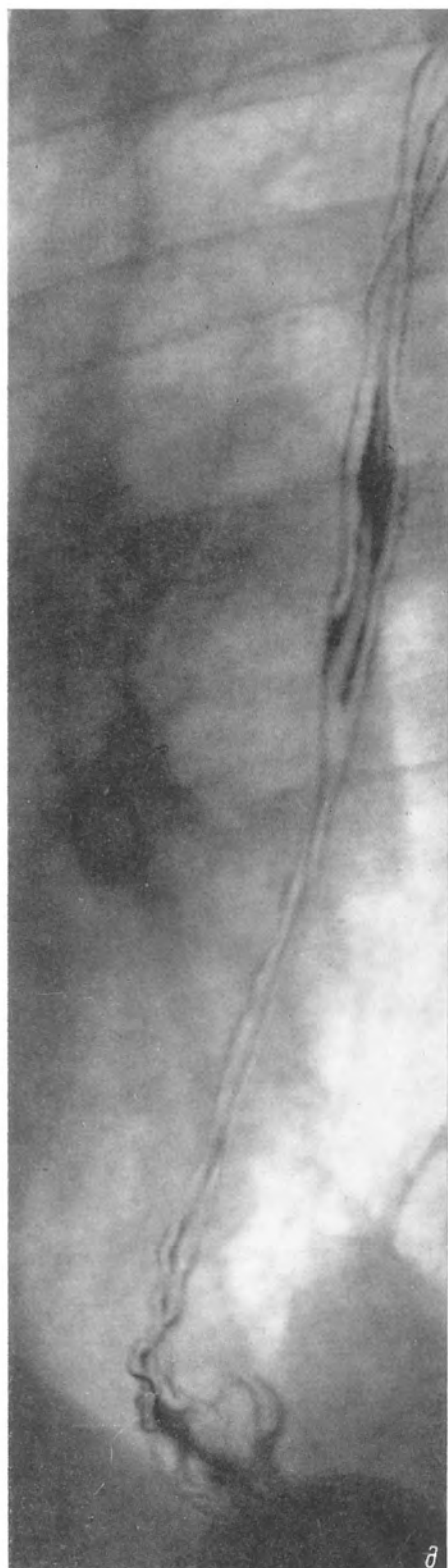


Рис. 13 (продолжение).

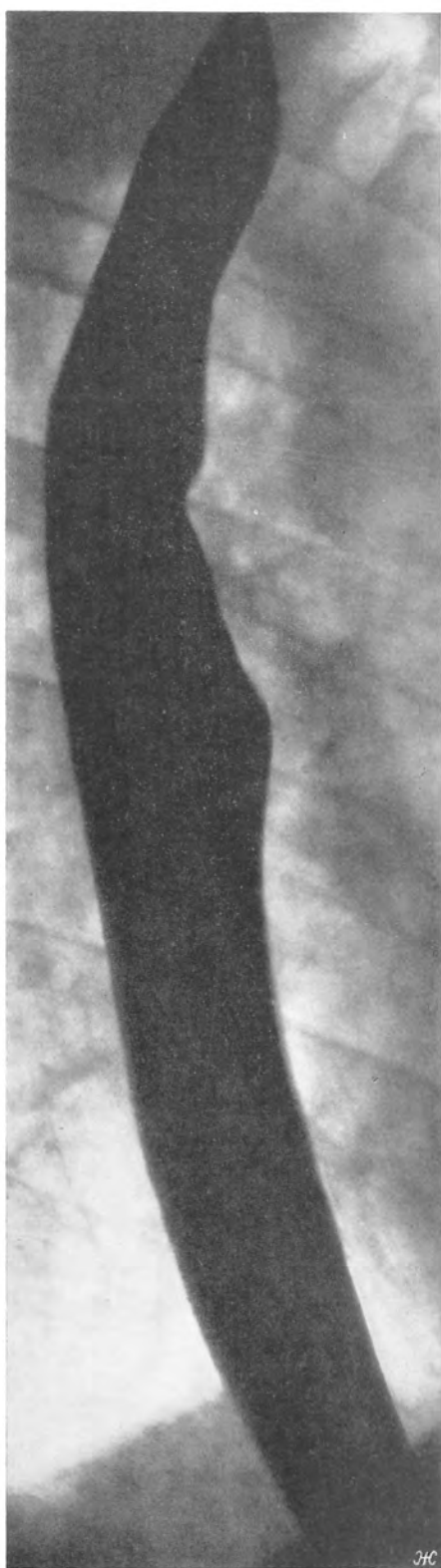
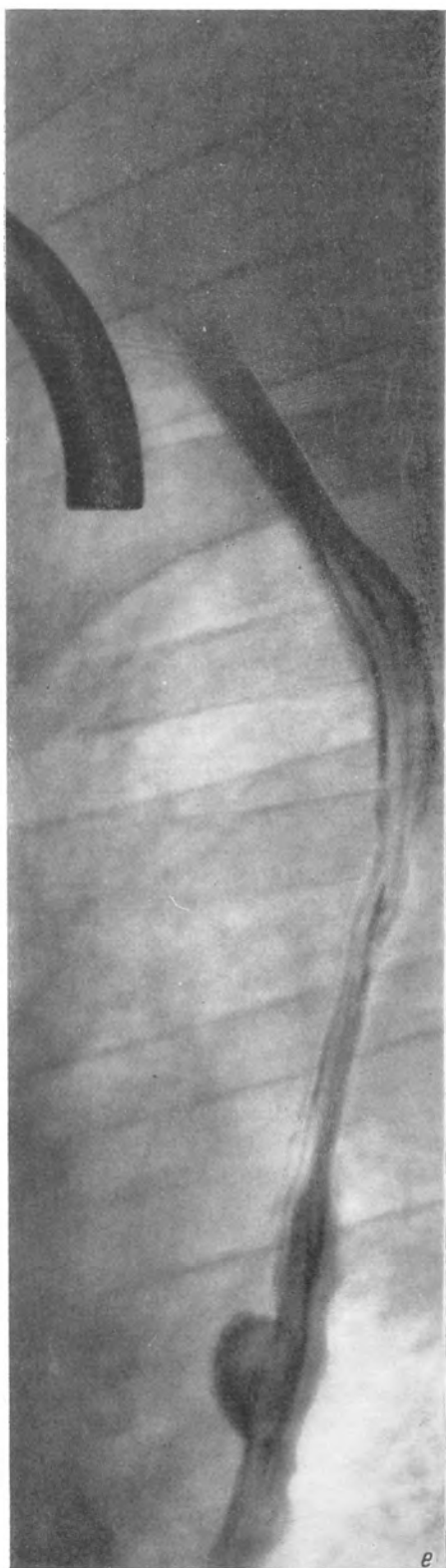


Рис. 13 (продолжение).



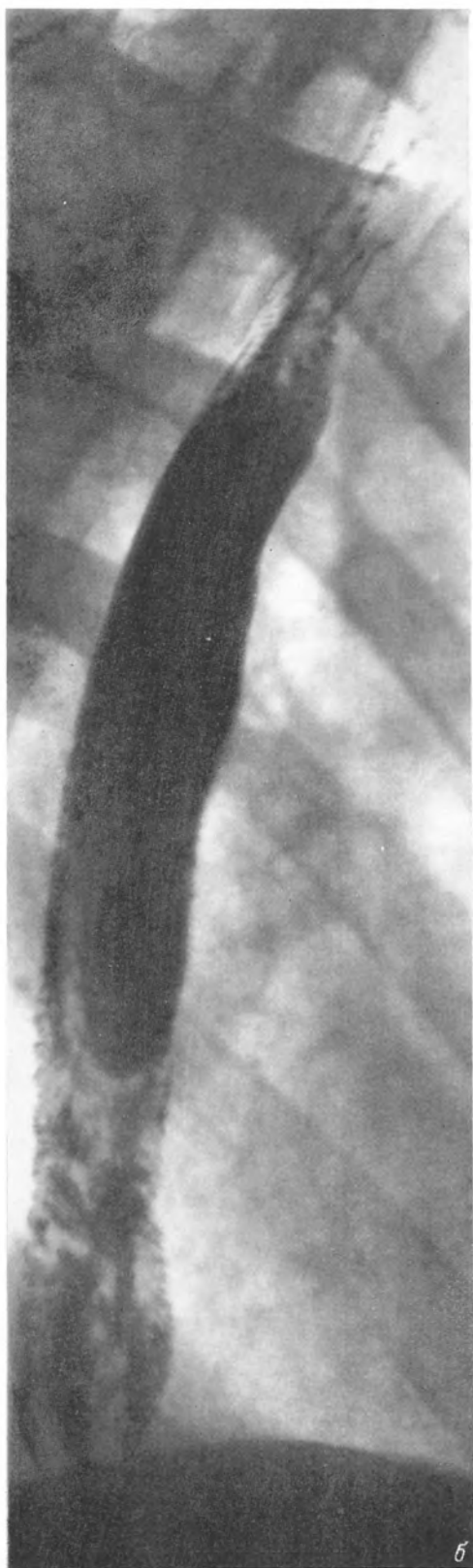
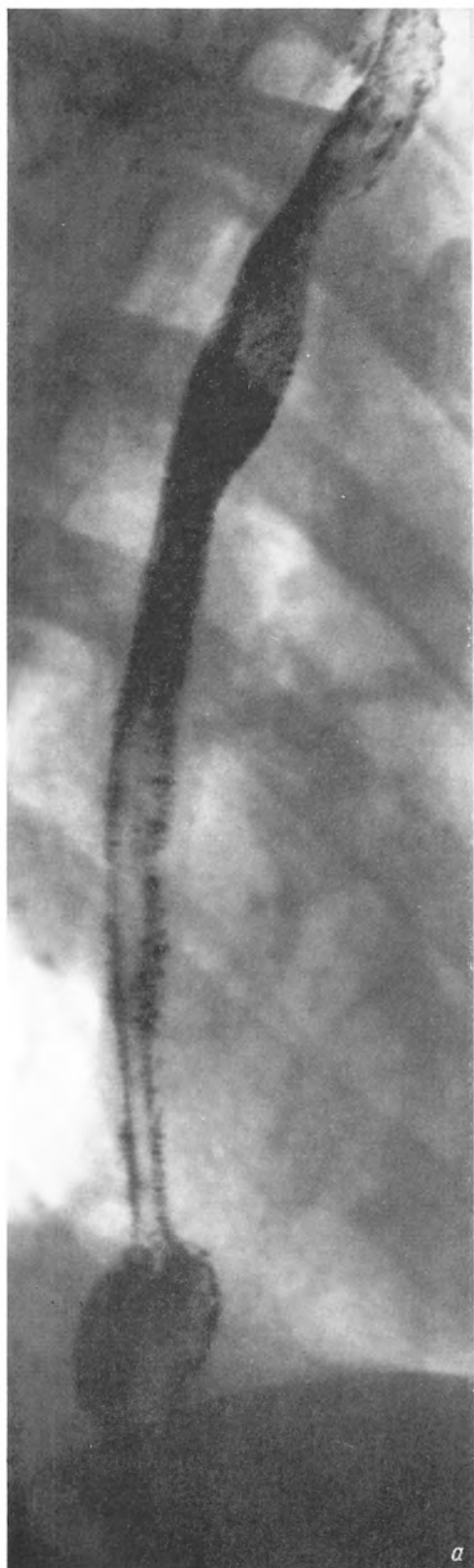


Рис. 14. Рентгенограмма больного О.  
*а—б* — до лечения (24 II), *в* — после лечения (12 III).



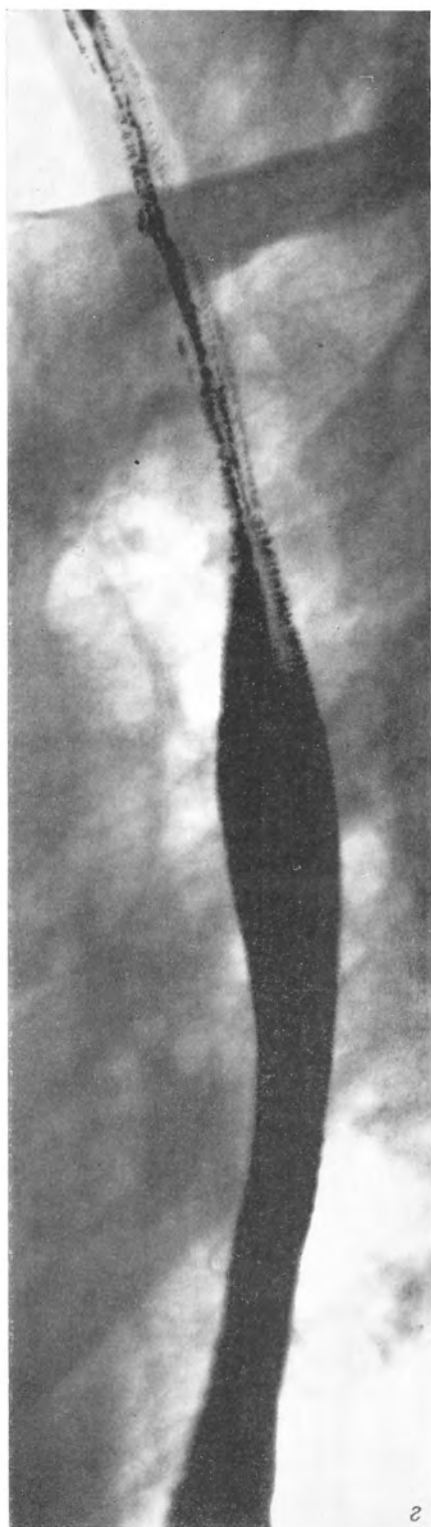
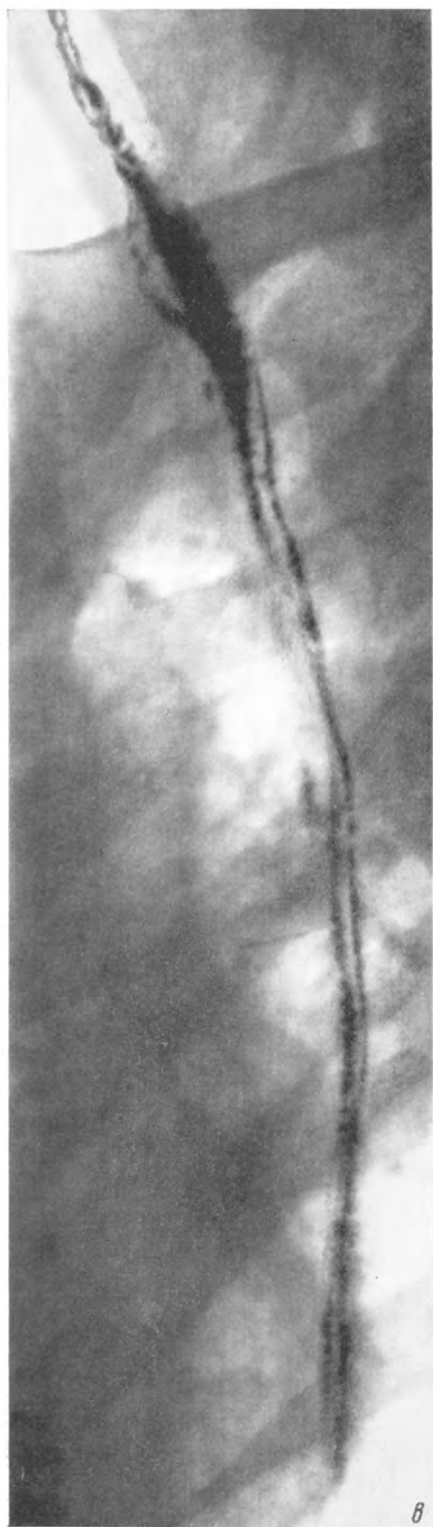


Рис. 14 (продолжение).

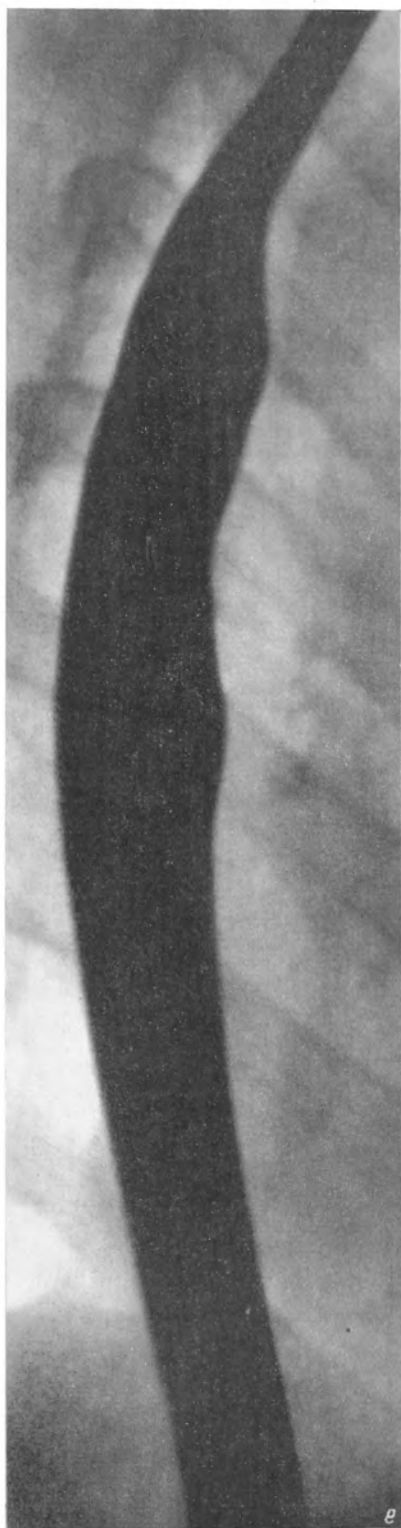
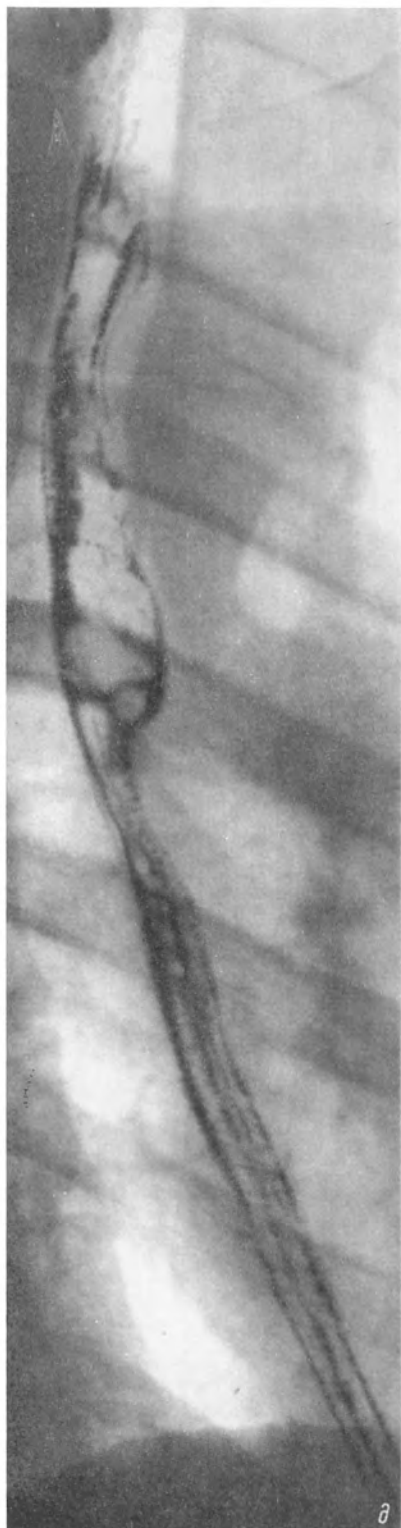


Рис. 14 (продолжение).

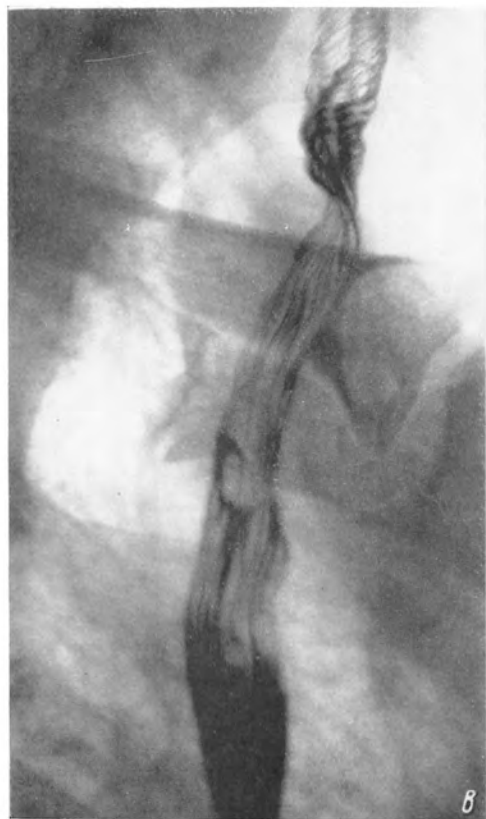
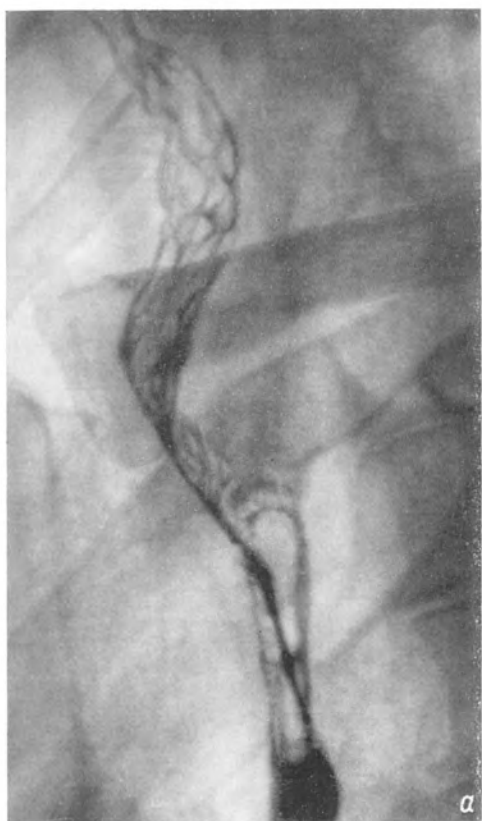


Рис. 15. Рентгенограмма больной С.  
до лечения (1 IV).

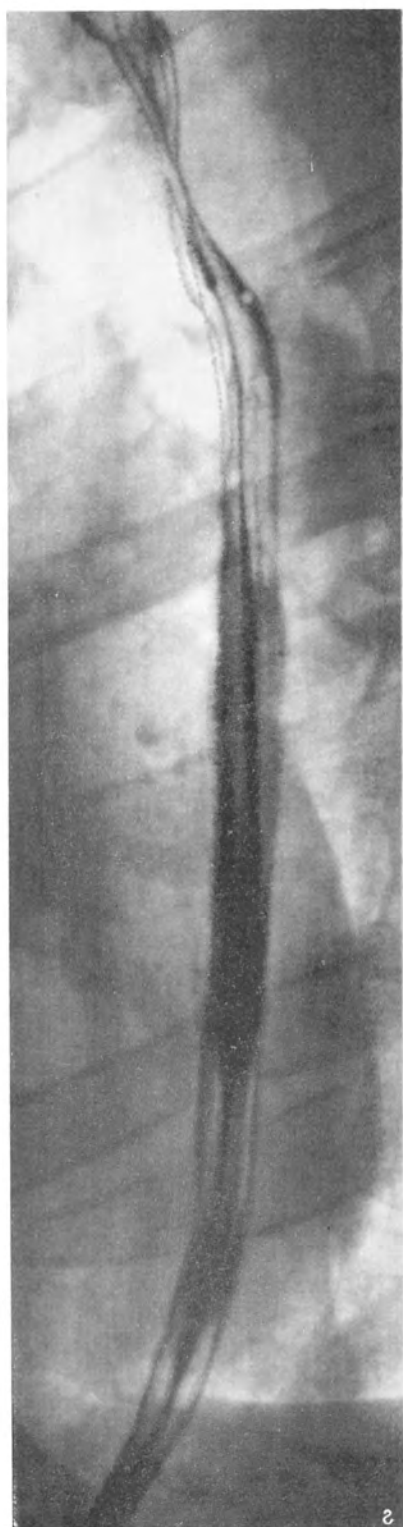


Рис. 15 (продолжение).

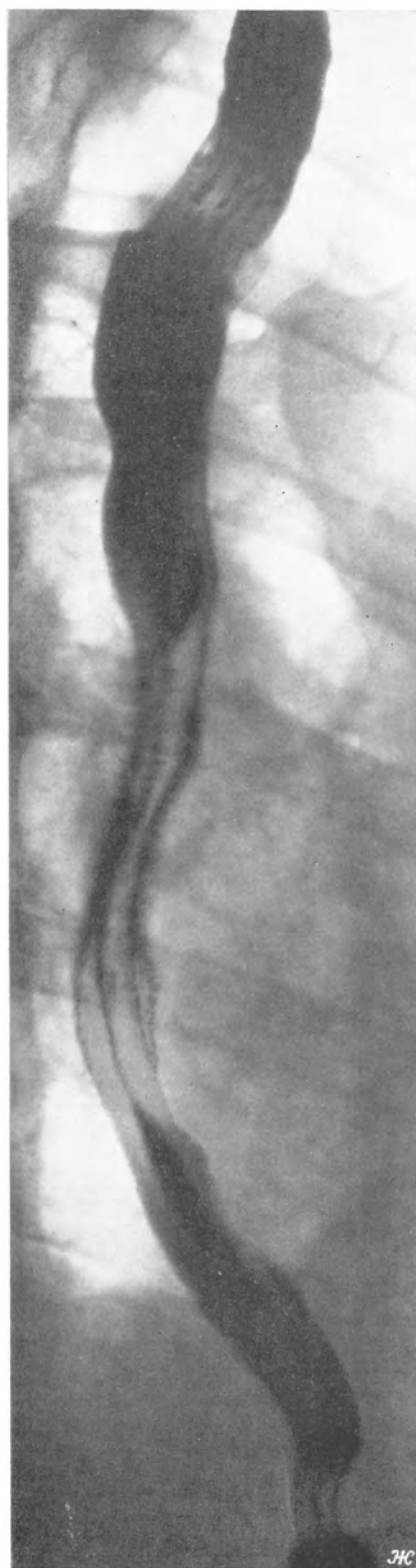


Рис. 15 (продолжение).

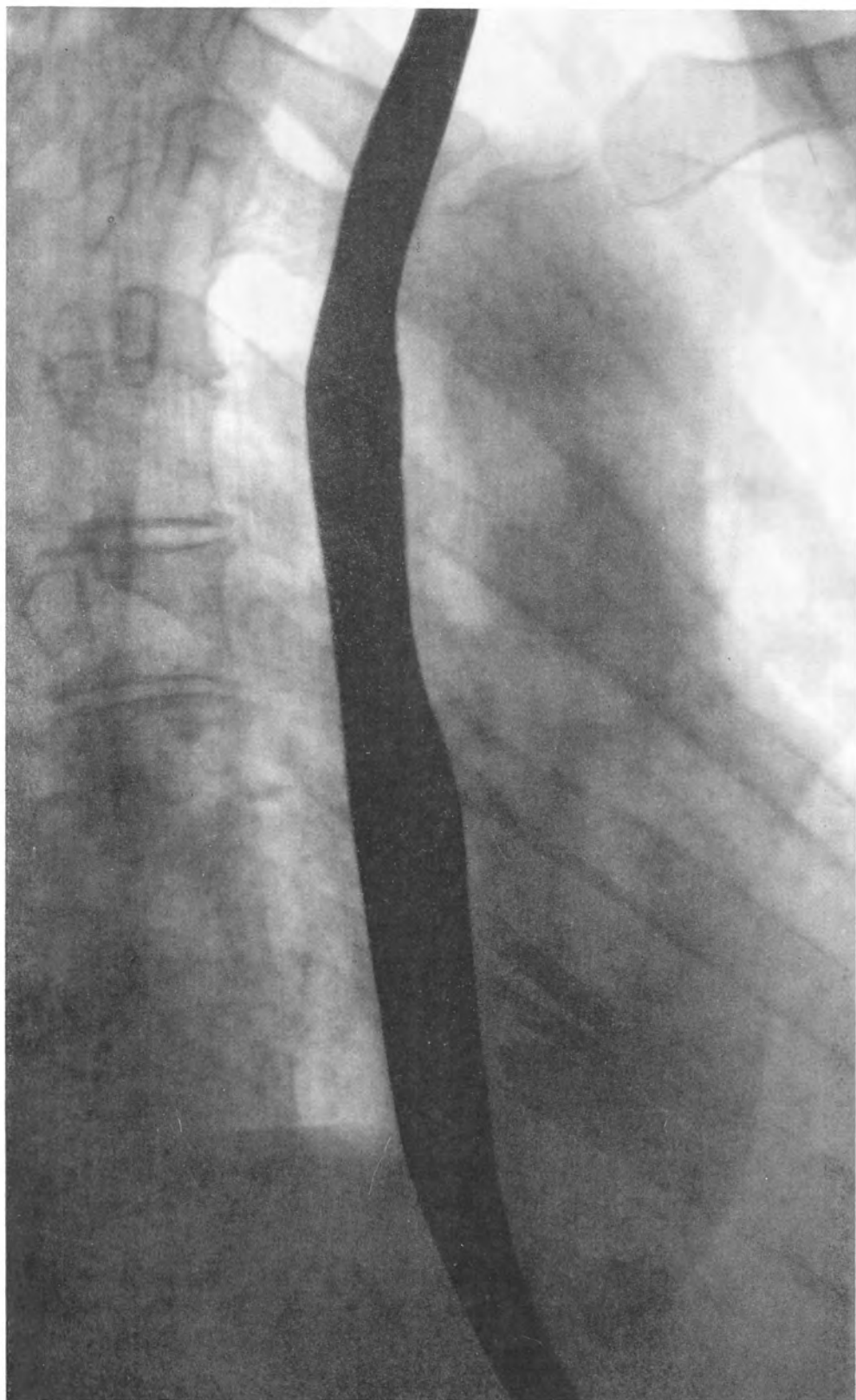


Рис. 16. Рентгенограмма больной С. после лечения (24 IV).

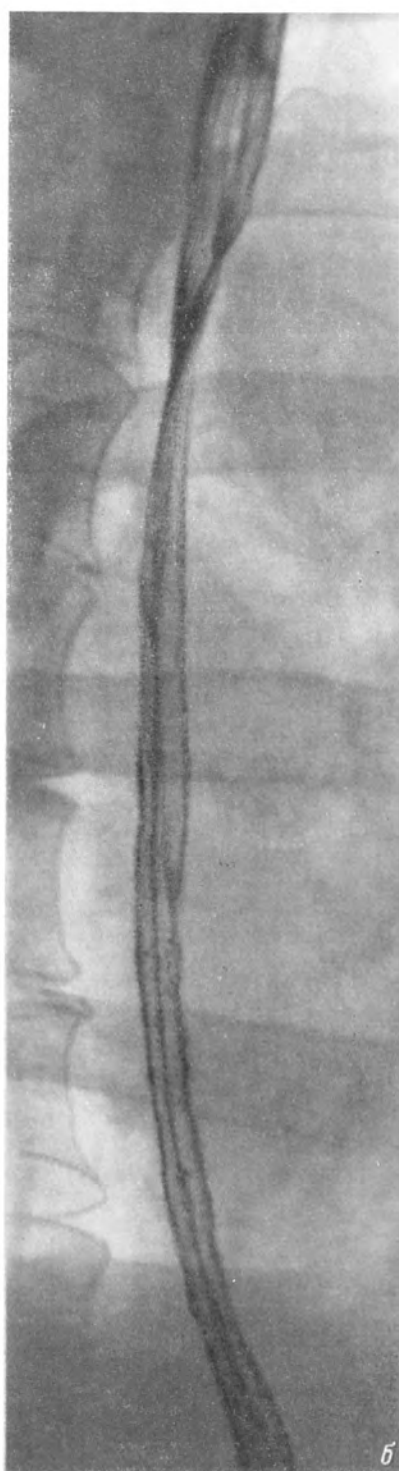
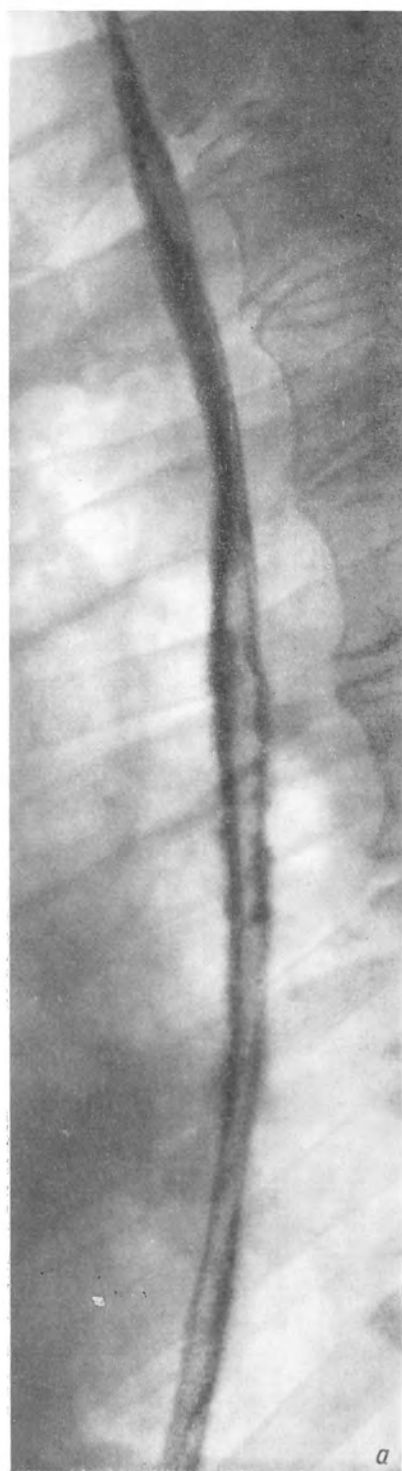


Рис. 17. Рентгенограмма больного З. до лечения (12 XII).



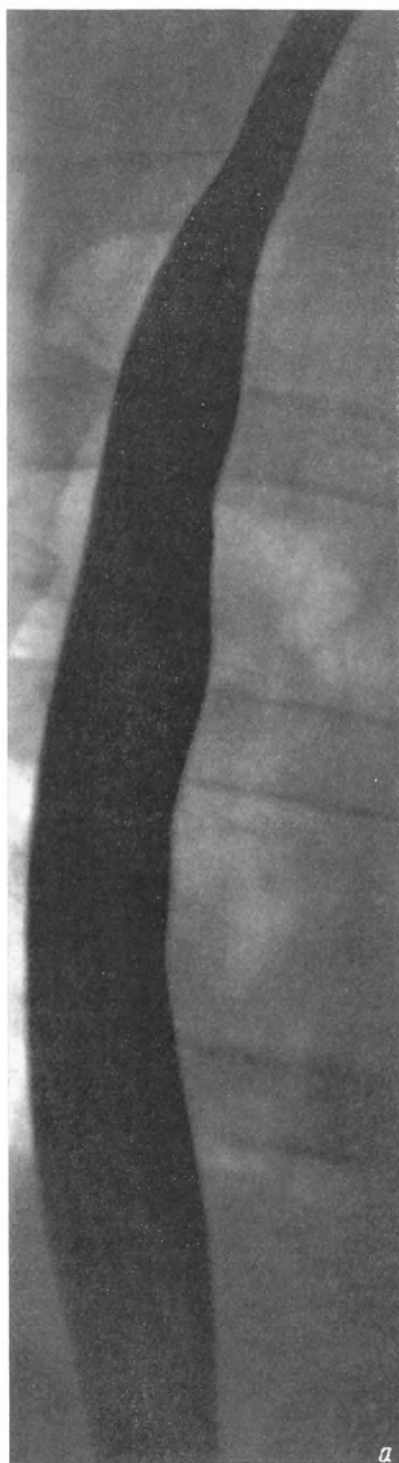


Рис. 18 Рентгенограмма больного З. после лечения (29 XII).



лучше, чем вновь созданный пищевод, потребовавший много труда и терпения как от врача, так и от больного» (Джанелидзе, 1954 : 169). И прежде чем приниматься за эту крайне сложную операцию, необходимо убедиться в том, что все виды лечения безрезультатны и восстановить просвет пищевода нельзя.

Такое исключительно трудное положение с оказанием помощи пострадавшим от химических ожогов пищевода побуждало врачей вести настоячивые поиски эффективного и более щадящего, чем бужирование, консервативного метода лечения. Таким методом является предложенный И. В. Мохнач метод «физиологического бужирования» с одновременным применением иодиола.

В 1960—1970 гг. в ЛОР-отделении 20-й Объединенной больницы Московского р-на Ленинграда находилось 252 больных по поводу химических ожогов полости рта, гортани, глотки, пищевода и желудка. По характеру отравляющего химического вещества больные распределялись таким образом: уксусная кислота (чаще всего эссенция) 162 больных из 251 (64.3%), нашатырный спирт — 56 больных (22.2%), серная кислота — 2 (0.8%), соляная кислота — 5 (2.0%), 5%-й раствор иода — 5 больных (2.0%), прочие яды — 9 (3.6%), неизвестные яды — 13 больных (5.1%).

В настоящее время лечение таких больных проводится по общепринятым хирургическим принципам. Лечебный процесс расчленяется на два периода. В первом периоде, в первые часы и дни после отравления, проводятся общие терапевтические меры для выведения больного из шока или тяжелого общего состояния. Во втором периоде проводится местное лечение ожога, которое заключается в предоставлении полного покоя поврежденному органу в течение 10—12 дней с момента травмы. В начале этого периода назначают парентеральное питание, затем жидкую пищу (Фельдман, 1949; Розенфельд, 1958; Klotz, 1960; Данилов, 1963; Schwab, 1964, и мн. др.).

Наблюдения И. В. Мохнач над больными, поступившими сразу после отравления в ЛОР-отделение в крайне тяжелом и тяжелом состоянии и результаты их лечения иодиолом позволяют утверждать, что общее лечение отравления и местное лечение острой стадии химического ожога необходимо проводить одновременно и начинать как можно раньше с момента ожога.

Из поступивших 252 больных 31 чел., составлявшие группу крайне тяжелых больных, при поступлении нуждались в немедленной и самой энергичной противошоковой терапии. У них отмечались выраженные некротические изменения слизистой оболочки рта, глотки, гортани, обильная саливация, многократная рвота с кровью, обширные некротические поражения стенок пищевода, нередко и отторжение слизистой оболочки пищевода в виде отдельных участков или даже целого «слепка». Воспалительный процесс захватывает все слои стенки пораженного органа и часто переходит на окружающие ткани. Это те больные, которые либо погибают вскоре после травмы, либо остаются инвалидами с тяжелыми стенозами пищевода. И. В. Мохнач полагает, что такие осложнения являются следствием степени тяжести ожога, действия вторичной инфекции, а также неправильного лечения или отсутствия его в острой стадии.

Принято считать, что степень поражения слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани обычно соответствует тяжести поражения пищевода (Фельдман, 1949; Лихачев, 1954, 1960; Наймагон, 1967). Наблюдения И. В. Мохнач подтверждают, что поражение глотки и гортани, особенно области черпаловидных хрящей и грушевидных синусов, соответствует тяжести поражения слизистой оболочки пищевода. Этот параллелизм дает возможность с достаточной достоверностью судить о характере и степени тяжести поражения пищевода, по возможности не прибегая к таким

травмирующим методам, как эзофагоскопия. Поражения жизненно важных внутренних органов, вызванные общим отравлением, носят у этой группы больных чрезвычайно тяжелый характер, иногда несовместимы с жизнью.

Группа тяжелых больных состояла из 38 чел. У всех этих больных степень химического ожога слизистой оболочки была так же резко выражена, как и у больных крайне тяжелых. Обширный некротический процесс в стенке пищевода также иногда сопровождается отторжением небольших плотных кусков слизистой оболочки или даже «слепка», но общее химическое отравление не привело к таким глубоким изменениям жизненно важных органов и систем, как у крайне тяжелых больных.

Лечение этих двух групп больных с момента поступления их в стационар проводилось в двух основных направлениях: 1) общие реанимационные и дезинтоксикационные меры и 2) местное лечение обожженной поверхности слизистой оболочки. Первой особенностью метода лечения таких больных, примененного И. В. Мохнач, является то, что и общие и местные лечебные меры начинают применяться одновременно и сразу же, как только больной поступает в отделение. Вторая особенность этого метода заключается в том, что местные лечебные меры предусматривают активную работу обожженной пищеводной трубки с первого часа после травмы. Это в корне противоречит почти общепринятой установке: создание покоя для травмированного органа. Как доказала И. В. Мохнач, именно сохранение активной деятельности обожженного пищевода с самого первого момента после травмы является необходимейшей предпосылкой для последующего успешного лечения и полного восстановления его функции. От этого зависит исход лечения.

Нарушение орального питания при химических ожогах является крайне нежелательным тягчайшим компонентом этого патологического синдрома. Восстановление акта глотания и нормального питания — непереносимое условие спасения больного. Акт глотания представляет собой важное и сложное физиологическое явление.

Только в результате акта глотания и более или менее нормального прохождения пищевых масс по пищеводу ткани с пониженной жизнедеятельностью могут получить достаточное количество кислорода и других необходимых веществ, а главное — удалить продукты метаболизма. В состоянии покоя при наличии патогенной флоры и дефицита кислорода быстро начинается процесс гниения и некроз стенок пищевода углубляется. Ткани, ранее находившиеся в состоянии обратимого парабриоза, превращаются в некротические массы, а за счет распада тканей быстро нарастает общая интоксикация.

Лечение больных при исключении орального питания, т. е. когда глотка и пищевод находятся в состоянии покоя, с точки зрения И. В. Мохнач, антифизиологично. При исключении орального питания исключается работа органа с соответствующим мышечным напряжением и нормальным течением окислительных процессов. В состоянии покоя пищевода, в отсутствие прохождения пищи, просвет пищевода сужен за счет сокращения кольцевых мышечных волокон. Сокращение продольных мышечных волокон, расширяющих просвет пищевода, происходит только при акте глотания.

Исключение нормального процесса питания и замена его парентеральным питанием — тяжелая дополнительная психическая травма со всеми ее последствиями. Обеспечить нормальное пероральное питание больного — значит сделать пищевой рефлекс могучим союзником врача в его нелегкой борьбе за жизнь больного. И. С. Тургенев — тонкий психолог — хорошо понимал это, когда писал, что горе проходит с первым глотком. У больных с химическими ожогами пищевода с их тяжелой патологией первый

глоток должен несомненно сопровождаться целебным психическим переломом в сознании больного: я ем, значит, я существую, значит я буду жить! Такое психическое состояние больного представляет фактор величайшей ценности в борьбе за его жизнь.

И. В. Мохнач обнаружила при острой стадии ожога ранее неизвестную фазу парадоксального физиологического благополучия пищевода при глубоких его анатомических изменениях. Клинически и рентгенологически был установлен парадоксальный факт: при наличии самых грубых анатомических поражений органа физиологическая роль его полностью сохраняется, пищевод функционирует за счет ранее неизвестных резервных возможностей.

Общие меры при ожогах пищевода проводятся по принятым в настоящее время методам. Причиной для отсрочки местного лечения может быть только бессознательное состояние, глубокий шок или наличие перфорации пищевода. После того как больной выведен соответствующими мерами из непосредственно угрожающего его жизни состояния, сразу же начинают применять местные лечебные меры. Эти меры слагаются, во-первых, из профилактического и лечебного воздействия на обожженную поверхность антисептика широкого спектра действия, каким является иодинок, и, во-вторых, из непрерывного побуждения мышечной деятельности пораженного пищевода — перистальтики, что достигается специально разработанной схемой кормления больного частыми небольшими порциями и обильным питьем.

Сразу по поступлении в стационар всем больным, за исключением тех, кто поступал в шок или бессознательном состоянии, назначали иодинок перорально по 15—20 мл через каждые 15—20 минут до 600 мл в сутки. Кроме того, несколько раз в сутки больные полоскали иодинок рот. После исключения перфорации пищевода и желудка больным назначали жидкую высококалорийную пищу, содержащую большое количество витаминов (бульон, молоко, сырые яйца, жидкие каши, кисели, фруктовые соки), с таким расчетом, чтобы больной проглатывал 25—30 мл каждые 15 минут. Учитывая меньшую токсичность продуктов распада белковых фракций молока, по методу И. В. Мохнач компенсируют потерю белка молочными продуктами, как это происходит в раннем детстве. Больной в течение суток получает до 1 л молока, 0.4—0.5 л кефира и 200—300 г творога. В промежутках между приемами пищи больной получает воду и фруктовые соки. Пища должна быть не только высококалорийной с необходимым количеством питательных веществ, но и обладать высокими вкусовыми качествами. Обращается особое внимание на внешний вид пищи и сервировку стола. При нормальном суточном диурезе больной пьет до 3 л жидкости в сутки. По мере улучшения общего состояния и уменьшения дисфагии жидкую пищу заменяют все более плотной и, наконец, переходят к нормальному питанию, сохраняя, однако, принцип дробного приема пищи. В дальнейшем интервалы между приемами пищи увеличиваются до 2—3 часов.

Из леченных иодинок больных (всего 241) с ожогами пищевода разной степени тяжести не было ни одного случая стенозирования пищевода. Во-первых, при частом прохождении пищевого комка различной плотности механически раздвигаются стенки пищевода, т. е. происходит «физиологическое бужирование» пищевода, во-вторых, с помощью частых приемов иодинок эффективно санируются пораженные ткани, и, в-третьих, благодаря репаративным свойствам препарата ускоряется восстановление и заживление пораженных тканей. Все эти факторы действуют одновременно. Быстрое заживление стенки пищевода дает возможность применять дробное кормление с самого начала заболевания даже при самых

тяжелых поражениях слизистой оболочки и избежать такого грозного осложнения, как стенозирование пищевода.

У больных вскоре пробуждается выраженный инстинкт жизни. Люди рассчитывали на быструю смерть, продолжающаяся жизнь для них неожиданна и радостна, они начинают с необычной точностью выполнять все требования врача. Несмотря на боли при приеме пищи и прохождении ее по пищеводу, больные едят.

При своевременном эффективном лечении острой стадии химического ожога такой диагноз, как рубцовый стеноз пищевода, либо исчезнет, либо станет чрезвычайно редким. На примере всех наблюдаемых больных можно говорить только о двух исходах: первый — это смертельный исход при общем состоянии организма, несовместимом с жизнью, второй — полное выздоровление и возвращение человека к жизни, нормальной трудовой деятельности. Из 252 больных 11 погибли в первые после травмы часы от шока, токсических поражений и разрушений внутренних органов. Во всех случаях, где состояние больных позволило применить описанный метод лечения (241 чел.), больные полностью выздоровели.

Для иллюстрации сказанного приведем краткие выписки из историй болезни.

Больная Г., 39 лет, история болезни № 1816. Доставлена 17 III 1969 санитарным транспортом во 2-ю больницу Ждановского р-на Ленинграда в крайне тяжелом состоянии. 17 III 1969 г. в 15 часов выпила с суицидной целью 100 г уксусной эссенции. В течение нескольких дней находилась в отделении реанимации. 27 III 1969 переведена в ЛОР-отделение 20-й Объединенной больницы Московского р-на для бужирования с диагнозом: отравление уксусной эссенцией с суицидной целью. При осмотре. Ожог слизистой полости рта и пищевода. Жалобы на резкие боли за грудиной и в области желудка. Каждый глоток причиняет страдание. На губах, коже подбородка, передней поверхности шеи и груди плотные коричневые корки. На слизистой полости рта, глотки и гортани обширные некротические налеты. АД 115/65. Тоны сердца приглушены. Живот при пальпации резко болезнен в эпигастральной области. Диагноз: химический ожог слизистой оболочки полости рта, глотки, гортани, пищевода и желудка. Общее тяжелое состояние и местные изменения дают основание отнести больную в группу крайне тяжелых.

Лечение иодином: 20—30 мл через каждые полчаса до 900—1000 мл в сутки. Обильное питье (вода, минеральные воды). Питание по принятой схеме. 7 IV, на 20-й день после ожога, прохождение жидкой пищи свободно и безболезненно. Постепенный переход к грубой пище. 8 IV при эзофагоскопии пищевод осмотрен до 23—25 см. Вход в пищевод не изменен. На уровне второго сужения просвет пищевода концентрически сужен за счет плотных, кровоточащих грануляций бело-розовой окраски. Дальнейшее введение трубки требовало усилия, ввиду чего полностью пищевод осмотреть не удалось. 14 IV общее состояние удовлетворительное. Зев чист. Слизистая оболочка полости рта, глотки и гортани полностью очистилась от налетов. Прохождение грубой пищи свободное и безболезненное. 17 IV контрольная эзофагоскопия. Стенки пищевода не изменены, пищевод свободно обзорим до кардиального отдела. На месте бывших плотных грануляций едва заметные блеклые образования. Просвет пищевода свободен до входа в желудок. В дальнейшем прогрессирующее улучшение общего состояния и самочувствия. Переход к нормальному питанию. 19 IV выписана домой в хорошем состоянии. Бужирование пищевода не применялось.

Для иллюстрации того, насколько важно немедленно начинать лечение больных с тяжелой степенью химического ожога слизистой оболочки полости рта, глотки, гортани и пищевода, приведем выписку из истории болезни № 5458 больного С., 37 лет. Поступил в ЛОР-отделение 28 IX 1969 в тяжелейшем состоянии с выраженными явлениями затрудненного дыхания. За 40 мин. до поступления выпил около 100 мл прозрачной жидкости без всякого запаха и сразу же почувствовал резкую боль и ощущение жжения в полости рта и за грудиной. При осмотре. Выраженный ожог слизистой оболочки губ и кожи подбородка. Слизистая оболочка полости рта имеет вид вареного мяса — совершенно серой окраски, язык увеличен, не помещается во рту, также серого цвета. На слизистой оболочке мягкого неба, язычка, боковых валиков глотки обширные кровоизлияния. Надгортанник в виде большой серой муфты полностью прикрывает гортань, голосовая щель не видна. Черпаловидные хрящи в виде серых валиков, неподвижны. Дыхание резко стенозированное, цианоз кожных покровов. Срочно произведена верхняя трахеотомия. Диагноз: химический ожог слизистой оболочки полости рта, глотки, гортани, пищевода и желудка нашатырным спиртом. Из анамнеза выяснено, что больной страдает туберкулезом легких, в 1956 г. удалена верхняя доля

левого легкого. Хронический алкоголик. В течение двух дней общее состояние больного оставалось тяжелым, в первые сутки была многократная рвота с примесью крови.

28 IX назначено: 1) иодиол 350 мл в сутки, 2) перевязки с иодиолом, 3) кормление по установленной схеме. При рентгеноскопии, произведенной на 3-и сутки с момента травмы, установлена хорошая проходимость пищевода, тонус его повышен. При прохождении контрастного вещества по пищеводу на довольно длительное время остаются переходящие спазмы на различных уровнях, причем стенки пищевода соприкасаются, по миновании спазма — расправляются. Слизистая оболочка пищевода резко перестроена: складки местами утолщены, местами обрываются. По ходу пищевода, особенно в кардиальной части, видны изъязвления в виде небольших округлых дефектов (рис. 13, а—е). 2 X явления отека гортани исчезли. Слизистая глотки и пищевода эрозивная, легко кровоточащая. Прохождение пищи по пищеводу болезненно. В срыгиваемых остатках пищи кровь. В связи с этим дозы иодиола увеличены до 700 мл в сутки. 3 X трахеотомическая трубка удалена. Несмотря на боли при глотании, больной получает кашеобразную пищу. 8 X общее состояние больного улучшается. Больной отмечает только неприятные ощущения в эпигастральной области. При повторном рентгенологическом исследовании от 17 X 1969 в карманах глотки определяется задержка контрастного вещества (глубокие эрозии). Контрастная взвесь проходит по пищеводу медленно. Складки слизистой оболочки пищевода резко деформированы. В средней трети пищевода образовался небольшой дивертикул. Сужения пищевода не определяются. При срыгивании пищи — кровь. Помимо иодиола, больной получал до 1 л ампилодина. За две недели больной прибавил в весе 5 кг. 18 X пища проходит свободно и безболезненно. 2 XI больной жалоб не предъявляет. Прохождение пищи любой консистенции свободное и безболезненное. За время пребывания в отделении прибавил в весе 8 кг. Большой выписан. 5 XI амбулаторно произведена контрольная рентгеноскопия пищевода: складки слизистой оболочки пищевода прослеживаются на всем его протяжении, хотя несколько и утолщены в нижней трети. Наличие краевой складки свидетельствует о перизофагиальных спайках на ограниченных участках. Кардиальный отдел свободно проходим (рис. 13, ж). При осмотре больного спустя 3 месяца после травмы прохождение пищи свободное, жалоб больной не предъявляет.

Таким образом, у больного с крайне тяжелым ожогом пищевода с наличием перизофагита на фоне резкого истощения, алкогольного изменения личности, туберкулеза легких благодаря применению вышеописанного метода лечения в ранней острой стадии травмы получено быстрое и полное излечение. Именно у данного больного рентгенологически отчетливо прослеживается хорошая проходимость пищевода на фоне выраженных анатомических изменений.

Больной О., 18 лет, история болезни № 1133, поступил в ЛОР-отделение 23 II 1969, через 2 часа после того, как выпил 80 г нашатырного спирта. Общее состояние больного крайне тяжелое, на окружающее не реагирует, кожные покровы бледные, влажные, пульс частый, слабого наполнения, АД 70/0. На слизистой оболочке губ темные пятна, язык ярко-красный, отечен, видны отпечатки зубов, слизистая оболочка корня языка эрозивна, слизистая оболочка мягкого неба, щек и глотки имеет вид вареного мяса, отечна. Резкая отечность слизистой оболочки надгортанника, черпало-надгортанник связок и черпаловидных хрящей, голосовая щель не видна. Резкая осиплость, дыхание прерывистое. Несмотря на выраженные дисфагические явления, рвоту, по выведению из шокового состояния начато лечение по принятой схеме. На 3-и сутки общее состояние больного несколько улучшилось, на слизистой оболочке полости рта, глотки и гортани обширные некротические налеты грязно-черной окраски. Больной жалуется на боль и затруднение в прохождении пищи по пищеводу. На рентгенограмме от 24 II, помимо обширных задержек контрастной массы в грушевидных синусах, по краю надгортанника отчетливо виден спазм пищевода на уровне второго физиологического сужения и ниже. Обширное скопление бария в продольных складках пищевода, типичные углубления в нижних отделах. Стойкая задержка контрастной взвеси в вышеуказанных местах вследствие довольно длительного спазма стенки пищевода (рис. 14, а—д). 28 II жалобы те же. Слизистая зева, глотки, корня языка десквмирована, резко гиперемирована. Доза иодиола 500 мл в сутки. Больной переведен на пищу более плотной консистенции. Ан. мочи: белок 0.99<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. 5 III прохождение пищи свободное и почти безболезненное. Жалоб нет. 9 III слизистая зева в норме. Глотание пищи любой консистенции свободно и совершенно безболезненно. Ан. мочи: белок 0.165<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. 12 III рентгенограмма пищевода: отклонений от нормы не обнаружено (рис. 14, е). Самочувствие хорошее. Ан. мочи: 0.066<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. 17 III выписан с полным восстановлением функции пищевода. Больного наблюдали периодически в течение года. Больной считает себя здоровым, жалоб не предъявляет. Взят на службу в рядах Советской Армии.

Высокоположительный эффект при особо тяжелых или осложненных случаях ожогов пищевода И. В. Мохнач получила, применяя ампилодин, вследствие того что это комплексное соединение с природным полимером — крахмалом, можно давать в неограниченно больших количествах. Кроме

того, амилоидин представляет собой коллоидный раствор, который, мягко обволакивая тяжело травмированную стенку пищевода и пищевой комок, как нельзя лучше подходит для «физиологического бужирования», особенно в тех случаях, когда упущена стадия физиологического благополучия и налицо сформировавшийся стеноз пищевода. Иодистый крахмал обладает к тому же высоким регенеративным эффектом. Это свойство амилоидина имело особое значение, так как благодаря ему достигались одновременно стерилизация и регенерация слизистой оболочки пищевода. Нетоксичность препарата позволила применять его в случае необходимости в очень больших количествах — 100—200 мл на прием до 10 раз в день перорально. Нетоксичность и антисептическое действие амилоидина в совокупности дают такой клинический эффект, который делает излишним механическое бужирование пищевода даже в таких поздних стадиях процесса, когда явлений химического ожога фактически уже нет.

Приведем как иллюстрацию сказанного выдержку из истории болезни больной С., 48 лет. 31 III 1970 поступила в ЛОР-отделение на 23-й день с момента ожога пищевода с указанием в направлении: для бужирования. Диагноз при поступлении: остаточные явления химического ожога пищевода уксусной эссенцией. 8 III больная выпила 100 г уксусной эссенции, после чего у нее появилась кровавая рвота и наступила потеря сознания. В течение двух часов больная находилась без всякой медицинской помощи, затем была доставлена в реанимационное отделение больницы № 2 Ждановского р-на Ленинграда, где был произведен соответствующий комплекс лечебных мероприятий. В течение суток больная находилась в бессознательном состоянии. Через 7 суток переведена в терапевтическое отделение, где пробыла 15 дней. В первые 10 суток с момента травмы больная находилась на парентеральном питании. Оральное питание полностью исключено: больной не разрешали пить даже воду.

При поступлении в ЛОР-отделение больная свободно проглатывала жидкую пищу, но при проглатывании пищи более плотной консистенции, например полужидкой каши, отмечала вначале боль за грудиной, а затем ощущение инородного тела; больная жаловалась на чувство давления в груди, возникшее на 3-й неделе после ожога. При осмотре. Видимых следов ожога слизистой оболочки полости рта, глотки и гортани нет. Некоторая бледность слизистых оболочек, асимметрия мягкого нёба. Данные рентгеноскопии пищевода 1 IV (рис. 15). В карманах глотки незначительная задержка бария. Контрастная взвесь проходит по пищеводу замедленно. В верхнем грудном отделе пищевод деформирован: изогнут кзади и повернут винтообразно, вследствие чего складки боковых его стенок перемещаются друг с другом. Деформация пищевода за счет явного перизофагита и рубцовых изменений, которые как бы подтягивают пищевод. На уровне аортально-бронхиальных сегментов контуры пищевода неровные вследствие перизофагитальных сращений. Сужение просвета пищевода на уровне второго сужения, там же определяется довольно длительная задержка контрастной массы. Над диафрагмой видны перистальтические сокращения пищевода. Там же определяется довольно стойкий спазм кольцевидного типа. Ввиду наличия рентгенологически доказанной винтообразной деформации пищевода решено было отказаться от бужирования из опасения перфорации. Больной разъяснена опасность ее положения и значение частого приема иодиола и дробного питания. 2 IV больная указывает на задержку пищи на уровне второго сужения, на невозможность проглатывать пищу плотной консистенции. При попытках сделать это возникает рвота. 8 IV больная проглатывает пищу все более плотной консистенции. Рвоты нет. После каждого приема пищи больная получает 30 мл 1%-го иодиола. 9 IV больная для усиленной разработки пищевода полностью переведена на прием пищи плотной консистенции с целью тугого заполнения пищевода. Иногда жалуется на ощущение задержки на уровне сужения. Дополнительно назначено после приема пищи 200 мл амилоидина. 10 IV резкое улучшение самочувствия, более легкое прохождение плотного пищевого комка. Общее состояние удовлетворительное. 13 IV на различных участках тела появились зудящие инфильтраты. Лечение иодиополимерами продолжается. 17 IV аллергические симптомы уменьшились. Прохождение пищи свободное, безболезненное. При рентгеноскопии в месте бывшего сужения прохождение бариевой массы свободное, быстрое. 20 IV явления аллергии прошли. Аппетит отличный. Жалоб нет. ЛОР-органы в норме. 22 IV контрольная эзофагоскопия: стенки пищевода с выраженными складками; грануляций, налетов, рубцов на всем протяжении до входа в желудок нет. 24 IV контрольная рентгеноскопия: проходимость пищевода хорошая, сужений не отмечается (рис. 16). Больная выписана. Функция пищевода полностью восстановлена. Приступила к работе уборщицей на заводе.

Фактически у этой больной при поступлении в ЛОР-отделение была стадия стенозирования пищевода, что подтверждено рентгенологически, но рубцовая ткань еще была способна растягиваться и сохранила свою эластичность, поскольку больная, несмотря

на боль и ощущение задержки пищи за грудиной, все-таки проглатывала плотный пищевой комок. Тугое заполнение пищевода максимально растягивало его стенки. Применение иодистого крахмала давало возможность широко использовать метод последовательного систематического тугого заполнения пищевода плотным пищевым комком, при котором происходит активное расширение просвета пищевода участок за участком соответственно перистальтическим движениям. Предотвращается дальнейшее рубцевание. Дальнейшее течение процесса превзошло самые оптимистические ожидания. Больная начала поправляться очень быстро, состояние ее все улучшалось, боли при прохождении пищи вскоре исчезли, исчезло также и ощущение задержки пищи. Через 6 недель после ожога больная физически окрепла, хорошо ела и спала, прибавила в весе 1.5 кг.

Приведем еще историю болезни № 7310 больного З., 44 лет. 26 XI 1969 больной выпил 100 г уксусной эссенции и несколько часов находился дома, а затем был доставлен в реанимационное отделение больницы № 2 Ждановского р-на Ленинграда в крайне тяжелом состоянии, где и лечился в течение 15 дней по поводу тяжелого общего отравления организма. Больной находился на парентеральном питании. 10 XII больной переведен в ЛОР-отделение 20-й Объединенной больницы Московского р-на. При поступлении. На коже подбородка, шеи и груди пигментированная поверхность. На слизистой оболочке глотки и черпаловидных хрящей остатки налетов. На слизистой оболочке мягкого нёба, особенно на слизистой языка, изъязвления. Мягкое нёбо поднято и смещено (рубцовые изменения). Жидкая пища проходит свободно. Прохождение пищи кашеобразной консистенции вызывает резкие боли за грудиной и особенно эпигастральной области. Рентгеноскопия пищевода при поступлении (12 XII). Жидкая контрастная взвесь свободно проходит по пищеводу. Складки слизистой оболочки пищевода утолщены, отчетливы, контуры пищевода в нижнем его отрезке неровные, имеется мелкая зубчатость, особенно в области межбронхиального и позадисердечного сегментов пищевода. Здесь на фоне складок отчетливо выявляются мелкие округлые просветления, которые и создают зазубренность рельефа слизистой. Перистальтика очень неглубокая (рис. 17). 10 XII назначено по 100—150 мл иодистого крахмала после каждого приема пищи, т. е. по 1500—2000 мл в сутки. Каких-либо побочных явлений не отмечено. 17 XII больной глотает свободно только жидкую пищу. При прохождении пищи более плотной консистенции больной четко указывает не только на боли в нижнем отделе пищевода, но и на задержку пищи. На повторной рентгенограмме видно сужение пищевода (длительный спазм?) в кардиальном отделе. В наддиафрагмальном сегменте небольшой дефект наполнения с неровными, четкими контурами. Cardia свободно проходима. 22 XII общее состояние больного несколько улучшилось, исчез неприятный ихорозный запах изо рта. Утром прохождение пищевого комка особенно болезненно. Больной отмечает задержку пищевого комка в нижних отделах пищевода. Во второй половине дня прохождение пищевого комка менее болезненно, при акте глотания задержки пищи больной не ощущает. В дальнейшем общее состояние больного начало быстро улучшаться. Больной прибавил в весе 8 кг. Рентгенограмма от 29 XII. Контрастная взвесь свободно проходит по пищеводу. Просвет его широкий (до 3 см), контуры ровные. Складки слизистой оболочки остаются утолщенными, но очертания их четкие. Дефект наполнения, выявленный ранее в поддиафрагмальном сегменте, теперь не виден (рис. 18). 7 I 1970 больной предъявляет жалобы на боли в нижнем отделе пищевода, если быстро проглатывает глоток за глотком пищу плотной консистенции. Утром при приеме пищи ощущений непроходимости нет. Вместо подкрахмала после каждого приема пищи назначен иодиол. Больной переведен на диету № 15. Рентгеноскопия от 14 I 1970. Пищевод свободно проходим для жидкой и густой контрастной взвеси. Складки слизистой оболочки его продольные, не утолщены. Контуры пищевода ровные, стенозирования нет, имеет место проходящий спазм в наддиафрагмальном отделе. 26 I больной выписан в состоянии полного клинического выздоровления с восстановлением физиологической роли пищевода. Через год после травмы больной жалоб не предъявляет. Взят на срочную службу в рядах Советской Армии.

Длительное пребывание больного в стационаре объясняется тем обстоятельством, что больной поступил в ЛОР-стационар с большим запозданием. Сроки раннего лечения острой стадии химического ожога были пропущены. Фактически уже пришлось бороться с имеющимся стенозом пищевода. На этом больном установлен очень важный факт: процессы стенозирования в момент своего возникновения еще не носят стойкого характера. По всей вероятности, рубцовая ткань еще мягкая и податливая. Это обстоятельство в сочетании с усиленным физиологическим бужированием, а также приемами очень больших доз иодистого крахмала и дало возможность полностью восстановить нормальный просвет пищевода.

При своевременном и правильном лечении химических ожогов, при условии устранения действия вторичной инфекции, процесс заживления ожоговой поверхности протекает без стадии гранулирования и избыточного роста соединительной ткани и последующего рубцевания ожоговой

поверхности. При применении иодинола стадия гранулирования заменяется стадией регенерирования, в результате чего получается заживление ожоговой поверхности без образования рубцовой ткани.

Предложенный И. В. Мохнач метод лечения является максимально щадящим и физиологичным. Следует отметить необычайную простоту, доступность метода и его высокую эффективность. С применением этого метода лечение больных с химическими ожогами может и должно стать одноэтапным и проводиться в условиях одного стационара — ЛОР-стационара, условия которого наиболее подходят для лечения и наблюдения над больными с момента возникновения ожога до выздоровления.

## Глава XVIII

### ПРИМЕНЕНИЕ ИОДИНОЛА ПРИ ГНОЙНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Лечение больных с острыми и хроническими гнойными хирургическими заболеваниями является сейчас одной из очень важных и очень трудных проблем хирургии. Как и во многих других разделах медицины, в связи с появлением гноеродных бактерий, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам, положение очень осложнилось. Особую опасность представляют различные штаммы стафилококков, борьба с которыми в настоящее время очень трудна, а часто и совершенно невозможна. Борьба с такими заболеваниями, как гнойный перитонит, инфицированные ожоги, инфицированные раны, хронический остеомиелит, трофические и варикозные язвы нижних конечностей и т. п., представляют проблемы и по сей день нерешенные. Все эти трудные вопросы хирургии не сходят с повестки дня съездов, симпозиумов, конференций хирургов всех стран в течение многих лет. Этот факт является лучшим доказательством того, что применяемые при этих заболеваниях в настоящее время методы и препараты не удовлетворяют хирургов.

Препарат, о котором мечтают хирурги, должен удовлетворять целому ряду условий. «Препарат, с помощью которого можно осуществить местную химиопрофилактику и химиотерапию при раневой инфекции, особенно при ожогах, должен обладать следующими свойствами.

1. Широкая антибактериальная активность и минимальная тенденция к образованию грампозитивных и грамотрицательных устойчивых возбудителей.

2. Хорошая растворимость препарата с тем, чтобы он легко мог проникнуть в глубь тканей и проявлять свое действие даже в тяжело поврежденных, омертвевших тканях.

3. Устойчивость в присутствии крови и экссудата.

4. Отсутствие раздражающего действия на рану.

5. Минимальная токсичность, а также способность быстро приходить в соприкосновение с тканями и всасываться на обширных участках поврежденной поверхности» (Mittelbach, 1970 : 1761—1762).

Иодиноксид (иодполивинилалкоголь) представляет препарат, не только обладающий всем комплексом перечисленных здесь свойств, но еще и другими, необыкновенно ценными свойствами. Иодиноксид обладает широким антибактериальным, противовирусным и фунгицидным действием и не вызывает образования устойчивых форм микробов. Иодиноксид хорошо растворим и глубоко проникает в ткани, особенно в водно-глицериновом растворе. Иодиноксид не оказывает раздражающего действия на раны. Помимо всех этих качеств, иодиноксид обладает регенеративным эффектом и является антисептичным и асептичным протектором, так как образует на по-



верхности ран тончайшую полимерную пленку, которая эффективно предохраняет поверхность ран от вторичной инфекции.

Эти свойства иодиола привлекли к нему внимание ряда хирургов. В последние годы иодиол с успехом применяется в клинике общей хирургии и других клиниках 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова, Институте скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Институте пульмонологии Министерства здравоохранения СССР и многих других учреждениях хирургического профиля. Клинические наблюдения показали, что иодиол обладает высоким антисептическим эффектом и не дает никаких осложнений или нежелательных побочных действий даже при длительном местном применении у больных с инфицированными ранами, гнойными свищами различной этиологии и трофическими язвами с наличием вторичной инфекции. Особенно отчетливый эффект хирурги наблюдали у больных с длительными, упорно незаживающими ранами и язвами, где при посеве гноя был получен рост стафилококка и стрептококка, не чувствительных к антибиотикам.

Общее число больных, леченных в 1960—1966 гг. в Клинике общей хирургии 1-го ЛМИ иодиолом (Курбангалеев и др., 1967), составило 350 чел. Препарат применяли для промывания ран и свищей, причем в глубокие раны вводили тампоны, смоченные иодиолом, а на поверхностные язвы и раны накладывали повязки с иодиолом.

Больные, леченные иодиолом, по характеру заболевания и локализации болезненного очага были разделены на две группы: к первой группе отнесены больные с различными гнойными заболеваниями (хронический остеомиелит, а также острые гнойные процессы различной локализации) — 260 чел.; ко второй группе — больные с трофическими и варикозными язвами нижних конечностей — 90 чел.

Распределение больных первой группы по отдельным заболеваниям и метод применения иодиола указаны в табл. 16. В составе больных этой

Таблица 16  
Применение иодиола при гнойных хирургических заболеваниях  
(По: Курбангалеев и др., 1967)

Диагноз	Число больных			
	общее	с тампони- рованием раны	с промыва- нием раны	с повяз- кой
Хронический остеомиелит . . . . .	92	43	42	7
Поверхностные (подкожные) флегмоны	33	23	—	10
Инфицированные раны . . . . .	42	—	8	34
Инфицированные ожоги . . . . .	21	—	—	21
Абсцессы мягких тканей различной ло- кализации . . . . .	20	20	—	—
Острый парапроктит . . . . .	20	20	—	—
Деструктивный панкреатит . . . . .	12	—	12	—
Острый гнойный мастит . . . . .	10	10	—	—
Нагноившаяся пилонидальная киста . .	10	10	—	—
Всего . . . . .	260	126	62	72

группы особый интерес представляют больные, страдающие хроническим остеомиелитом костей нижних конечностей огнестрельного происхождения, инфицированными ожогами и деструктивным панкреатитом. У 43 больных, страдавших остеомиелитом, был широкий свищевой ход, ввиду чего наилучшим методом лечения было ежедневное промывание иодиолом

с последующим введением на сутки тампона с иодином. Если узкий свищевой ход не позволял производить тампонаду, больному делали ежедневное промывание свища иодином с помощью резинового катетера, который вводился до пораженной кости. Метод ежедневного промывания иодином свищевого хода при хроническом остеомиелите способствовал закрытию длительно (иногда свыше 20 лет!) незаживающих свищей в сравнительно короткие сроки — в пределах 30 дней. Такие успешные результаты дали основание С. М. Курбангалееву с сотрудниками применить иодинол для промывания брюшной полости у больных, оперированных по поводу деструктивных форм острого панкреатита. «Для полного заживления раны после операции по поводу острого панкреатита иногда требовалось 3—6 мес. Последние два года после удаления тампонов мы производили ежедневно промывание брюшной полости иодином через резиновый дренаж при помощи шприца Жанэ, а затем обычным 20-граммовым шприцем. Такое применение иодиола в послеоперационном периоде значительно сократило сроки пребывания больных в стационарах и позволило выписывать их с полностью зажившими ранами, так как, кроме антисептического действия, иодинол, по-видимому, ускорял регенераторные процессы. Местное применение иодиола у больных с острым панкреатитом показано еще и потому, что к моменту его применения больные, как правило, получают максимальные дозы различных антибиотиков и уже теряют чувствительность к ним» (Курбангалеев и др., 1967 : 81).

Такие же успешные результаты С. М. Курбангалеев, О. И. Елецкая и В. П. Мельникова получили при остром парапроктите, остром гнойном мастите, инфицированных ранах и т. д. Как применение иодиола в тампонах, так и накладывание повязки с иодином, если гнойная рана была поверхностной, приводили к более быстрому заживлению ран и сокращению койко-дня. Применение иодиола в подобных случаях требует ежедневных перевязок.

При многократных посевах гноя из ран оказалось, что уже при 3—4-разовом применении иодиола стрептококк и кишечная палочка перестают высеваться из гноя. Более устойчивым оказался стафилококк, но при длительном применении иодиола исчезал и этот устойчивый почти ко всем антисептикам возбудитель гнойной инфекции. Синегнойная палочка оказалась устойчивой к местному применению иодиола (Курбангалеев и др., 1967). В явном противоречии с этим последним утверждением находятся данные истории болезни больной С. из той же клиники, приводимые ниже. Напомним, что раствор иодиола, содержащий всего 25 мкг/мл (по суммарному количеству иода) оказывает бактерицидное действие на синегнойную палочку *in vitro* (Мохнач, Борисов и др., 1960).

Высокоположительные результаты были получены при лечении больных с обширными трофическими язвами в области голени, существовавшими в течение 5—18 лет (73 чел.), и с язвами на почве варикозного расширения вен (17 чел.). Как известно, лечение больных, страдающих такими хроническими язвами, представляет сейчас чрезвычайно трудную задачу. Применение самых разнообразных методов лечения в большинстве случаев совершенно безуспешно. Методика применения иодиола при лечении больных с длительно незаживающими язвами нижних конечностей очень проста и заключается в следующем. При поступлении больных с острого язвы брали посев для определения возбудителя вторичной инфекции и определения чувствительности его к различным антибиотикам. После этого пораженную конечность, включая поверхность язвы, моют горячей водой с мылом и щеткой, вытирают стерильным полотенцем, а края язвы смазывают цинковой мазью. На поверхность язвы накладывают повязку из трех слоев марли, смоченной иодином, сухую салфетку, небольшое количество ваты и фиксируют обычным способом. Перевязки

вначале производят два раза в сутки (через 12 час.), причем снимают только два верхних слоя повязки, а нижний слой, состоящий из трех слоев марли, вновь орошают иодином. Через каждые 7 дней при наличии скудного гнойного отделяемого или через 3—5 дней, если имеется обильное гнойное отделяемое, больным назначают общую или местную горячую ванну, а затем лечение вновь продолжают. Лечение иодином следует сочетать с общеукрепляющим лечением, полноценным питанием и т. д. Все эти рекомендации клиники С. М. Курбангалеева включены в официальную инструкцию по применению иодиола, утвержденную Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР.

Результаты применения иодиола у упомянутых 90 больных с хроническими язвами таковы. У 59 больных язвы полностью зажили. У 26 больных лечение иодином являлось подготовкой к операции — пересадке кожи, которая прошла успешно. Только у 5 больных не удалось добиться полного заживления язв, но язвенная поверхность значительно уменьшилась и обильное гнойное отделение с неприятным запахом исчезло. Все эти больные были старше 78 лет, с явлениями тяжелых дистрофии и инсульта и остаточными явлениями паралича нижних конечностей. При лечении иодином поликлинических больных с трофическими и варикозными язвами препарат давали больным домой, чтобы избежать частых посещений поликлиники, так как методика лечения очень проста.

«Наблюдения за 350 больными позволяют считать, что иодиол при лечении гнойных заболеваний обладает высоким антисептическим действием, а подавляя жизнедеятельность микробов и способствуя затиханию воспалительного процесса, вызывает ускорение процессов регенерации в ране» (Курбангалеев и др., 1967 : 83).

Привожу из другой работы той же клиники (Елецкая и др., 1962 : 76) историю болезни, где вторичная инфекция вызвана синегнойной палочкой.

Больная С., 53 лет, страдает трофическими язвами правой голени в течение 13 лет. В 1950 г. оперирована по поводу варикозного расширения вен голени, однако зажившие после операции язвы вскоре образовались вновь. Предпринятое в различных стационарах лечение новокаиновыми блокадами, мазевыми повязками, кварцем и рентгенотерапией эффекта не дало. В клинику больная поступила с наличием язв в нижней трети правой голени размером  $20 \times 15 \times 1.5$  и  $2 \times 2.5$  см. Язвы имели каллезные края; поверхность язв выполнена вялыми грануляциями, покрытыми серовато-зеленым гноем. Кожа вокруг язв мацерирована, коричневого цвета, спаяна с подлежащими тканями. При посеве отделяемого из раны получен рост синегнойной палочки и стрептококка.

Лечение проведено ежедневным двукратным орошением язв через повязку. Уже к концу 1-й недели язвы очистились от гнойного отделяемого, а через 2 недели края язв стали плоскими, появились островки эпителизации в центре и по краям язв. К 30-му дню пребывания в клинике язвенная поверхность полностью заэпителизировалась и больная была выписана домой.

Приведенная история болезни, как и многие другие, показывает, во-первых, что иодиол обладает бактерицидным действием и по отношению к синегнойной палочке, не только *in vitro*, но и *in vivo*, а, во-вторых, что новокаиновые блокады, рентгенотерапия, мазевые повязки сами по себе и в совокупности сколько-нибудь заметным положительным действием при лечении язв не обладают. Я считаю, что их применение при применении иодиола можно без всякого ущерба для эффективности лечения прекратить, как уже прекратили в этих случаях физиотерапию.

Исключительный интерес представляют полученные в той же клинике результаты применения иодиола у больных с облитерирующим атеросклерозом и начальными явлениями гангрены пальцев стопы. Этим больным иодиол был введен как внутривенно, так и внутриаптериально. Внутриаптериальное введение иодиола начинали с 5 мл в сочетании с 20 мл 40%-й глюкозы, 1 мл 1%-го раствора морфина и 20 мл 0.5%-го раствора новокаина. Дозу иодиола постепенно повышали до 25—50 мл.

Курс лечения состоял из 5—10 вливаний через день. Каждое вливание препарата в бедреную артерию вызывало молниеносную гиперемию кожи бедра и голени и чувство жжения в конечности. Эти явления проходили через 3—5 мин. (Елецкая и др., 1962). «При сопоставлении данных ангиографии, ранее произведенной у больных, с уровнем обрыва кожной гиперемии оказалось, что последний почти всегда соответствует уровню облитерации артерии, о котором свидетельствует прекращение распространения диодона по артериям. . . У всех леченных нами больных отмечалось уменьшение воспалительных явлений в области пальцев. Только у одной больной явления гангрены продолжались и поэтому была произведена ампутация конечности. За период лечения больных облитерирующим атеросклерозом отмечалось повышение кожной температуры и улучшение осциллографических данных. Положительное действие иодиола мы объясняем вызываемой им активной гиперемией конечности, а, следовательно, улучшением тонуса сосудов и, кроме того, антисептическим действием, в котором мы убеждались при лечении гнойных заболеваний. Наблюдаемое нами уменьшение сдвига формулы белой крови у больных в период лечения иодиолом также подтверждает антисептическое действие препарата. К отрицательным свойствам иодиола следует отнести появление уплотнения стенок вен и артерий при повторных введениях иодиола. . . Наши наблюдения позволяют считать, что препарат нетоксичен и может быть применен как местно, так и в сосудистое русло. Применение иодиола при гнойных заболеваниях показывает, что он, помимо антисептического действия, вызывает ускорение процессов регенерации. Повторное и длительное применение иодиола не дает никаких побочных явлений» (там же : 77).

Интересные во многих отношениях результаты применения иодиола при хирургических заболеваниях получил С. М. Шихман — хирург Правдинской районной больницы Калининградской области. В зависимости от характера и локализации гнойного процесса методы применения иодиола были различными: перевязки, промывания свищей и гнойных полостей не реже одного раза в сутки, длительные капельные орошения и электрофорез с иодиолом. На протяжении двух лет иодиол был применен у 125 больных с различными гнойными процессами (табл. 17).

Т а б л и ц а 17  
Применение иодиола при гнойных хирургических заболеваниях  
(По: Шихман, 1967)

Заболевание	Число больных	Среднее число	
		перевязок и пр.	дней лечения
I. Острые гнойные процессы:	71	—	—
маститы . . . . .	15	11	14
флегмоны и абсцессы . . . . .	9	5	8
нагноения послеоперационных ран . . . . .	18	13	16
обширные инфицированные гнойные раны . . . . .	15	16	19
перитонит . . . . .	4	—	—
остеомиелит . . . . .	10	30	36
II. Подострые гнойные процессы . . . . .	15	11	11
III. Хронические гнойные процессы:	33	—	—
остеомиелит . . . . .	14	25	28
трофические язвы . . . . .	19	25	27
IV. Хронический цистит . . . . .	6	14	14
Всего . . . . .	125		

Чувствительность флоры была определена у 115 больных, причем у 86 (75%) из них в развитии гнойного процесса участвовал стафилококк. По отношению к пяти вместе взятым наиболее распространенным антибиотикам флора оказалась нечувствительной у 40% больных.

По данным С. М. Шихмана, средний срок лечения 15 женщин, оперированных по поводу острого мастита, составил 14 дней и оказался в 2 раза меньшим, чем по данным Б. М. Хромова (1965). Привожу выписку из истории болезни, где, по словам С. М. Шихмана, «консервативное лечение антибиотиками и иодином позволило спасти женщину от ампутации молочной железы».

Больная К., 28 лет. Кормящая мать. Поступила 14 VII 1965 в хирургическое отделение областной больницы из района. Больна три недели. Жалобы на резкие боли в левой молочной железе. При объективном исследовании: состояние средней тяжести, бледна, истощена. Температура нормальная. Пульс 92 удара в минуту, правильный. Со стороны внутренних органов патологии не определяется. Местно: левая молочная железа отечна, гиперемирована; в наружных ее отделах имеется рана 12×8 см, с обильным гнойным отделяемым; дно раны инфильтрировано на глубину 1 см, на этом же протяжении отслойка эпидермиса; в левой подмышечной области пакет болезненных лимфатических узлов. Анализ крови: лейкоцитов 5500, эозинофилов 1, палочкоядерных нейтрофилов 12, сегментированных 65, лимфоцитов 17, моноцитов 5, РОЭ 22 мм в час. Назначены пенициллин и стрептомицин в терапевтических дозах, ультрафиолетовое облучение, перевязки с мазью Вишневского, переливание крови, вливание солей, витаминов. 16 июля состояние средней тяжести. Из гноя высевается стафилококк, чувствительный к эритромицину. Произведена ретромаммарная блокада с колимицином. Однако на протяжении последующих 4 суток состояние ухудшается. Высокая лихорадка. Рана расплывается, дно ее напоминает соты. Много гнойного отделяемого. Больная получает эритромицин, сигмамин, нистатин, переливания крови, вливание солей, витаминов. Ежедневные перевязки с ксероформом и эритромицином. 20—21 VII общее состояние остается тяжелым. Произведены две ретромаммарные блокады с сигмамицином по 150 мг. Внутривенно вводят сигмамин. Консилиум врачей 21 VII решает продолжать лечение еще сутки, при отсутствии улучшения — ампутировать молочную железу. 22 VII намечается некоторое улучшение общего состояния. Рана стала менее отечной. Назначены олеандомицин и тетрациклин. Больная ежедневно получает переливания крови, вливания белков, витаминов. На протяжении следующей недели состояние средней тяжести. Температура субфебрильная. Местно процесс продолжает прогрессировать. Флегмона занимает всю молочную железу. 28 VII начаты двукратные ежедневные перевязки с иодином. Одновременно больная продолжает получать олеандомицин и тетрациклин. 2 VIII общее состояние удовлетворительное, рана хорошо очищается и эпителизируется. 7 VIII рана настолько очистилась, что отменены антибиотики и иодином. 6 IX выписана домой в удовлетворительном состоянии. Рана зажила» (Шихман, 1967 : 100—101).

Даже приведенное краткое изложение хода этого заболевания не дает никаких оснований для высокой оценки роли антибиотиков в данном случае, скорее наоборот. В самом деле: с момента поступления больной назначены пенициллин и стрептомицин, затем — ретромаммарная блокада с колимицином. В результате на протяжении 4 суток ухудшение состояния, высокая лихорадка, рана «расползается», много гноя, дно напоминает соты. Больная получает эритромицин, сигмамин, нистатин, ксероформ с эритромицином, сигмамин внутривенно и проч. Консилиум врачей решает при отсутствии улучшения спустя сутки ампутировать железу после того, как в течение недели применяли самую энергичную антибиотикотерапию (шесть наиболее эффективных антибиотиков!). Отсюда следует логический вывод: упомянутые антибиотики оказались совершенно неэффективными. Местный процесс неуклонно прогрессирует, флегмона занимает всю молочную железу. Олеандомицин, тетрациклин и все прочие лекарственные препараты оказались столь же неэффективными, как и предыдущие. И только когда начали лечение иодином (не отменяя почему-то неэффективных олеандомицина и тетрациклина), был получен такой быстрый лечебный эффект, что через 9 дней лечение было закончено. Таким образом, анализ хода заболевания показывает с полной несомнен-

ностью как абсолютную неэффективность в данном случае пенициллина, стрептомицина, колимицина, эритромицина, сигмамицина, нистатина, олеандомицина и тетрациклина, с одной стороны, так и поразительную лечебную эффективность и быстроту действия иодиола — с другой. Тем не менее хирурга ни в чем нельзя обвинить. В таком трудном случае он должен был применить все возможные обычные официально рекомендованные средства и убедиться в их неэффективности, прежде чем прибегнуть к новому, еще малоизвестному препарату.

С. М. Шихман наблюдал 14 больных с хроническим остеомиелитом с давностью заболевания от 6 мес. до 22 лет. Методика лечения заключалась в промывании свищей иодиолом один-два раза в сутки наряду с общеукрепляющим лечением. Полное закрытие свищей получено у 7 больных со свищевой формой. У 5 больных с секвестральной формой остеомиелита гнойное течение значительно уменьшилось и заменилось серозным отделяемым. 4 больных в дальнейшем оперировано. Средний койко-день в этой группе больных 28.

Обращают на себя внимание результаты, полученные при лечении иодиолом больных с подострыми гнойными процессами. Из 15 больных с вяло текущими ранами большинство лечилось амбулаторно. До применения иодиола больных безрезультатно лечили в течение 1—3 месяцев всевозможными методами и средствами, в том числе и антибиотиками. После назначения двукратных ежедневных перевязок с иодиолом все раны зажили в среднем на 11-е сутки.

Как известно, одной из труднейших задач современной хирургии является лечение больных с гнойными перитонитами, особенно с разлитыми гнойными перитонитами, когда возбудителем является кишечная палочка. Поэтому сообщение С. М. Шихмана о лечении иодиолом больных с разлитым гнойным перитонитом представляет, конечно, исключительный интерес. К сожалению, число наблюдений невелико — 3 случая разлитого перитонита и 1 — ограниченного. Один ребенок с разлитым гнойным перитонитом погиб, 2 выжили.

Ребенок Ч., 2 лет, поступил в детскую областную больницу 13 XI 1964 в крайне тяжелом состоянии. До этого находился 8 суток в инфекционной больнице с диагнозом: дизентерия. При поступлении консилиум врачей считает необходимой срочную операцию. Операция — срединная лапаротомия под эндотрахеальным эфирно-кислородным наркозом. При вскрытии брюшной полости определяется много гноя. Кишечник покрыт фибринозными налетами. Червеобразный отросток перфорирован у основания. Произведены аппендэктомия, туалет брюшной полости. Через дренаж в брюшную полость введено по 1 млн ед. пенициллина и стрептомицина и 350 тыс. ед. колимицина. На протяжении последующих 6 суток больной получает капельные переливания крови, вливания солей, витаминов, антибиотиков, блокады, однако состояние остается очень тяжелым. 19 XI развивается эвентерация кишечника. Под масочным закисным наркозом произведена повторная операция — ревизия брюшной полости, ушивание передней брюшной стенки. На следующие сутки состояние крайней тяжести. Остаточный азот крови резко возрастает до 90 мг%. На протяжении последующих четырех суток состояние остается тяжелым, но ухудшения не отмечается. Температура высокая. В области шва — умеренное гнойное отделяемое. Больной продолжает получать ежедневно капельные переливания крови, вливание солей, витаминов. Назначены олететрин и стрептомицин. Из гноя высевается кишечная палочка, слабо чувствительная к левомицетину. Анализ крови: лейкоцитов 27 000, палочкоядерных нейтрофилов 5, сегментированных 73, лимфоцитов 19, моноцитов 2, РОЭ 8 мм в час. В течение следующей недели состояние ребенка остается тяжелым. Развивается стоматит. Рана серая, вялая; много гноя. Больной получает стрептомицин, тетрациклин, колимицин, нистатин, переливания крови, вливание солей и витаминов, из гормонов — дексаметазон. 3 XII состояние очень тяжелое. Отечны ткани нижней половины туловища и нижних конечностей. 6 XII, 23-й день после первой и 18-й — после второй операции, состояние тяжелое. Рана достигла значительных размеров (7×5 см). Край ее распозлился в разные стороны. Отделяемое раны — некротическая гнойная клетчатка. Под местной анестезией после промывания раны иодиолом наложены швы на кожу. Антибиотики отменены. Ребенок продолжает получать дексаметазон, переливания крови, вливание солей, витаминов. На протяжении последующих 16 дней — общеукрепляющее лечение

и ежедневные трехкратные перевязки с иодином. 22 XII общее состояние удовлетворительное, температура субфебрильная. Рана зажила. Выписан домой 20 I 1965 в удовлетворительном состоянии. При осмотре через 6 мес. — практически здоров.

Приведенная выписка из истории болезни, такой трудной, сложной и запущенной, с таким устойчивым возбудителем, как кишечная палочка, показывает высокую эффективность и быстроту лечебного действия иодиола. Конечно, если бы операция и применение иодиола были бы сделаны своевременно, разительный эффект иодиола был бы еще ярче. Полученные результаты дали основание С. М. Шихману сделать вывод о том, что «иодиол является мощным антисептическим лечебным препаратом при гнойных хирургических процессах. Препарат показан при острых и хронических гнойных процессах, особенно при неэффективности и непереносимости антибиотиков» (1967 : 104).

Редкую иллюстрацию этих удивительных качеств иодиола приводит И. В. Мохнач по материалам 20-й Объединенной больницы Московского р-на Ленинграда (неопубликованные данные).

Больной М., 46 л., история болезни № 2565, поступил в ЛОР-отделение 12 IV 1970 по поводу инородного тела пищевода. Утром при обивке мебели больной держал во рту гвозди и случайно проглотил один гвоздь. При поступлении больного в стационар у него все симптомы инородного тела пищевода. Акт глотания совершенно невозможен, движение шеи крайне болезненно. Больной держал голову в странном напряженном положении, единственном, при котором не было острой боли. На рентгенограмме на уровне 5—6-го шейных позвонков четко определяется инородное тело размером  $1.5 \times 0.6$  см. Имелись все показания для производства эзофагоскопии и удаления инородного тела. 12 IV 1970 14 час. эзофагоскопия технически необычайно трудна. Трубку № 1 не удалось ввести. Введена трубка № 2. При введении трубки произошел разрыв боковой стенки пищевода. При растягивании мягких тканей трубкой отчетливо видна стенка средостения. По удалении трубки появилось обильное кровотечение. Состояние больного сразу же резко ухудшилось и оценено как крайне тяжелое. В течение 2 часов температура тела повысилась до  $39^{\circ}$ . Боли в области шеи усилились, легкое прикосновение к коже шеи вызывало резкую боль. Движения шеи вследствие крайней болезненности невозможны. Вдох и выдох вызывали резкую боль. У больного констатирован инструментальный разрыв пищевода. Больной осмотрен проф. К. Л. Хиловым, который рекомендовал при малейшем ухудшении состояния больного произвести шейную медиастотомию.

Учитывая особую опасность положения, И. В. Мохнач применила перорально в качестве дезинфектанта раствор иодиола с повышенным в 1.5 раза содержанием иода в следующей прописи: иода кристаллического 0.15 г, иодистого калия 0.45, поливинилового спирта 1, воды до 100.0. Результат применения был совершенно неожиданный. Частое проглатывание препарата не вызвало никаких неприятных ощущений или осложнений. Больной вскоре почувствовал даже уменьшение боли при глотании. На следующий день состояние больного настолько изменилось к лучшему, что больной мог свободно проглатывать воду и молоко. Доза иодиола была увеличена и применялась по схеме, применяемой И. В. Мохнач при химических ожогах пищевода. Общее состояние больного быстро улучшалось. 14—15 IV 1970 температура снизилась до  $37.8-37.6^{\circ}$ , на четвертые сутки — температура нормальная. Надобность в операции медиастомии, конечно, отпала. Инородное тело — гвоздь, по-видимому, выделился с фекальными массами. На серии рентгенограмм отчетливо прослеживаются все стадии процесса: вначале очень ясно был виден разрыв стенки пищевода с затеканием бария в средостение, далее — четкое рентгенологическое подтверждение перизофагита с грубыми анатомическими нарушениями нормальных соотношений органов, через две недели — восстановление нормальных анатомических отношений. Больной выписан в хорошем состоянии и при контрольных осмотрах спустя месяц и два никаких патологических отклонений со стороны пищевода у него обнаружено не было.

В. А. Максимова (1971) применила концентрированные растворы иод-поливинилалкоголя в полость уха после тимпаноластики. Применение их в виде геля, содержащего полуторное или двойное количество иода, не дало удовлетворительных результатов: препарат трудно вводить через иглу шприца в глубину полости уха и трудно выводить из нее, не меняя всех тампонов. Наиболее удобной фармацевтической формой оказались

водно-глицериновые растворы иодиола состава: иода кристаллического 0.15—0.2 г, иодида калия 0.45—0.6, поливинилового спирта 0.9, глицерина 50 мл, воды 50 мл. Глицериновый раствор иодиола легко вводится через иглу шприца в глубину полости уха при наличии тампонов. Раствор обладает достаточной вязкостью, хорошо удерживается в полости уха и в случае надобности легко удаляется из нее. Ввиду того что в биологических средах иодиол постепенно обесцвечивается, а значит, инактивируется, введение препарата надо производить по возможности чаще. В. А. Максимова применяла концентрированные растворы иодиола местно у 15 больных по следующей схеме.

В 1-й день — на операционном столе после введения в полость уха тампонов и ушивания заушной раны с помощью шприца с тупой иглой иодиолом пропитывали тампоны в глубине полости и марлевые шарики вокруг ушной раковины. На 2-й день после операции снимали марлевые шарики вокруг ушной раковины и опять пропитывали иодиолом внутренние слои повязки в глубине полости.

Смену наружных слоев повязки с введением иодиола в глубину повторяли через день до 7—8-го дня, когда удаляли мелкие тампоны с пластического лоскута, а в полость уха снова вводили иодиол и в наружный слуховой проход — небольшой тампон. На 9—10-й день после операции повязку снимали и проводили обычное открытое бестампонное лечение послеоперационной полости. Тампоны, которые удаляли из полости уха на 7—8-й день, были пропитаны кровянистой жидкостью с легким запахом иода; стенки полости были чистыми, пластический лоскут имел свежий вид. После снятия повязки на 9—10-й день В. А. Максимова, как правило, не видела необходимости в применении иодиола в полости уха, так как к концу второй недели после операции количество серозно-кровянистых выделений из полости уменьшалось и костные стенки ее, не закрытые пластическим лоскутом, покрывались ровным слоем грануляций. В дальнейшем лечение послеоперационной полости сводилось к подсушиванию ее стенок порошком стрептоцида или других сульфаниламидов.

При бактериологическом исследовании флоры из полости уха на 10—14-й день после операции у 9 больных из 15 был обнаружен тот же золотистый стафилококк, что и до операции. «Однако, учитывая клинический эффект от проведенного лечения, серозно-кровянистый, а не гнойный характер выделений, быстрое гранулирование, а затем и эпидермизацию стенок полости, хорошее приживление пластического лоскута, можно полагать, что патогенные свойства микробов значительно снижались» (Максимова, 1971 : 216). В. А. Максимова ссылается на работу И. В. Абрамевич, которая установила, что под действием иодиола патогенный  $\beta$ -гемолитический стрептококк превращается в сапрофит. Вполне возможно, что аналогичное превращение произошло под действием иодиола с золотистым стафилококком.

В. А. Максимова пришла к заключению, что местное применение концентрированных «растворов иодиола в полость оперированного уха не оказывает раздражающего действия на ткани и в то же время дает выраженный клинический эффект, определяя дальнейшее благополучное заживление послеоперационной полости» (там же).

И. В. Мохнач (1971) в ЛОР-отделении 20-й Объединенной больницы Ленинграда с успехом применила иодиол для лечения больных с обычными обострениями хронического гнойного мезо- и эпитимпанита при отсутствии показаний для радикальной операции, а также в пред- и послеоперационном периоде при радикальной операции. За последние годы у 106 чел. при радикальных операциях в пред- и послеоперационном периоде иодиол применен с целью использования не только его антисептического действия, но и регенераторных свойств. Способ применения сво-



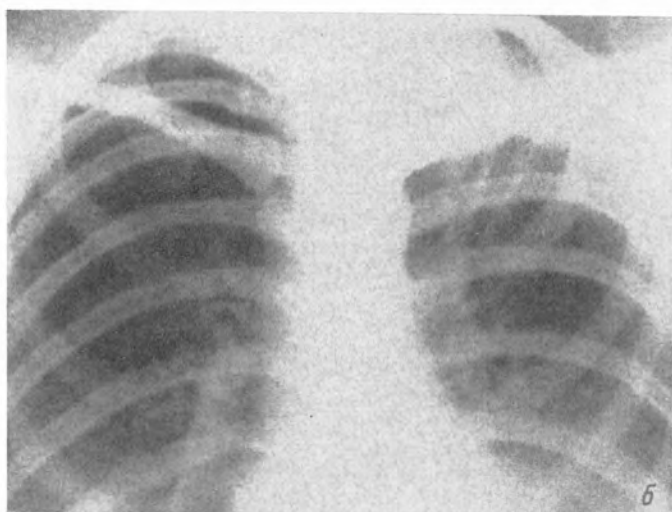
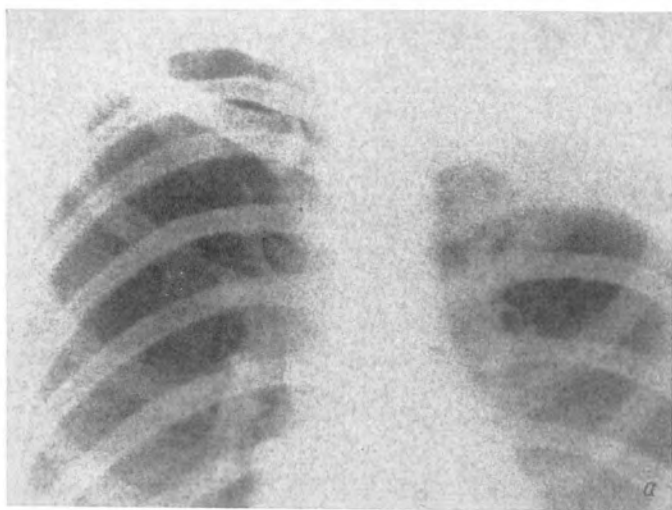


Рис. 19. Рентгенограмма больной С.

*a* — до лечения, левосторонняя эмфиема; *б* — после лечения, легкое расправилось.

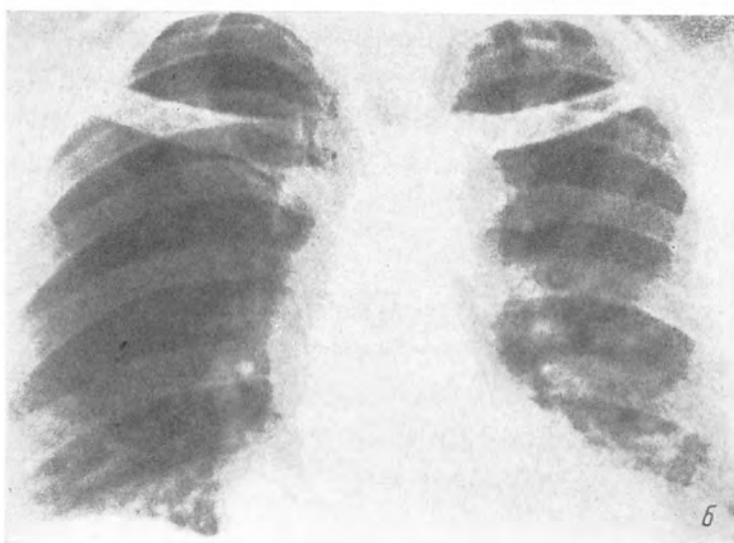
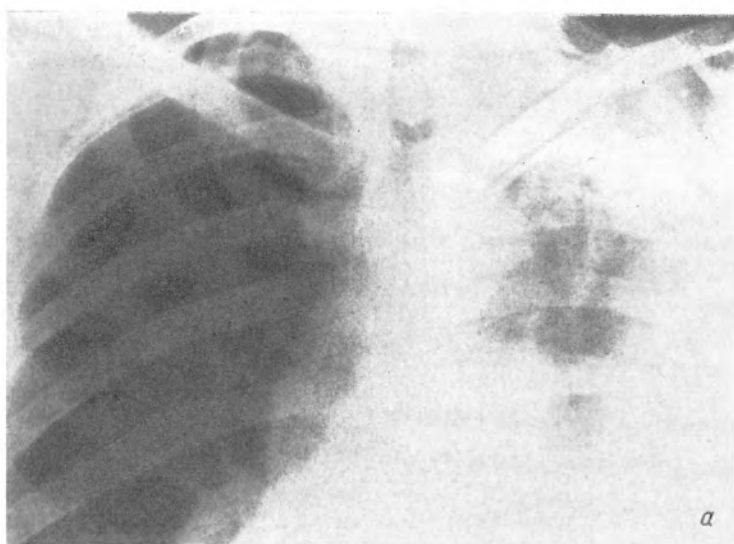


Рис. 20. Рентгенограмма больного П.  
Обозначения те же, что на рис. 19.

дится к следующему. Перед операцией производят промывание иодином патологически открытых полостей среднего уха. Во время операции иодином производят туалет раны. После операции вводят обычный тампон со смесью вазелинового масла и иодиола (пополам). Эту смесь тут же готовит операционная сестра. Иодиол-вазелиновый тампон легко и физиологично фиксирует предварительно уложенный кожный лоскут и способствует не только его приживлению, но и разрастанию эпидермиса на открытые участки раневой поверхности. Это и есть стадия фиксации лоскута. Иодиол как полимер обладает свойствами как бы приклеивать кожный лоскут и, покрывая подлежащие ткани асептической и антисептической тонкой пленкой, надежно предохраняет их от вторичной инфекции. Этому периоду (покрый и действие иодиола) И. В. Мохнач придает большое значение в процессе заживления. Первую перевязку производят на 6—7-е сутки. Тампон отделяется легко, лоскут не сдвигается и не травмируется. Сразу же по удалении тампона полость среднего уха обильно промывают иодином, затем вводят на 1—2 суток обычную турунду с иодином. После снятия швов производят ежедневное промывание уха иодином без введения турунд. Такое лечение больных проводят до 15—16-го дня с момента операции. К началу третьей недели после операции достигается полная или почти полная эпидермизация полостей среднего уха. Больные выписываются на 20-й день с момента операции. При данном способе лечения И. В. Мохнач не наблюдала избыточного роста грануляций, вызываемого действием патогенной флоры. Применяя иодиол, она совершенно отказалась от применения антибиотиков.

При наличии внутричерепных осложнений, при радикальных операциях с обнажением твердой мозговой оболочки и в двух случаях вскрытия абсцессов головного мозга И. В. Мохнач орошала вещество мозга иодином, причем никаких побочных действий отмечено не было (И. В. Мохнач, 1971).

За последнее время участились такие осложнения, как отогенный менингит. За 1970 г. в ЛОР-отделении 20-й Объединенной больницы Ленинграда оперировано по этому поводу 5 больных. У этой группы больных иодиол также был применен в больших количествах как во время операции, так и после нее. При ряде патологических состояний уха применение иодиола дает высокоположительный лечебный эффект. В амбулаторной практике иодиол применяется с успехом при наружных отитах, экземах кожи слуховых проходов и ушных раковин (там же).

## Глава XIX

### ИОДИНОЛОТЕРАПИЯ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ СПОСОБОМ СОЗДАНИЯ ВЫСОКОГО ВАКУУМА

Оригинальный и эффективный метод применения иодиола при такой тяжелой патологии, как эмпиема плевры, создан А. М. Епифановым (1967).

Гнойные плевриты, особенно туберкулезные, представляют тяжелое хроническое заболевание, дающее высокий процент инвалидности и раннюю смертность. В настоящее время для лечения таких больных применяются хирургические методы — тяжелые, груботравматичные, неэффективные. Попытки создания аппаратов аспирации результатов не дали ввиду их конструктивных недостатков (низкий вакуум и проч.).

А. М. Епифанов экспериментально впервые показал, что все опасения и возражения против создания высокого вакуума неосновательны. Ему удалось сконструировать аппаратуру, дающую снижение давления в плевральной полости до 0.3 мм рт. ст. Под наблюдением А. М. Епифанова находи-

лось 380 больных, которые состояли на учете и безуспешно лечились в противотуберкулезных диспансерах Ленинграда. Как показали наблюдения, в течение 1.5—3.5 лет у 246 больных, леченных по методу А. М. Епифанова, наступило стойкое выздоровление с восстановлением трудоспособности. Продолжительность лечения была различной — от 6 мес. до 2 лет. Необходимо обратить внимание врачей и больных на одно очень важное обстоятельство. По данным А. М. Епифанова, ему в течение 4 лет не приходилось иметь дела со свежими случаями заболевания. У его больных длительность заболевания достигала 4—30 лет. Совершенно ясно, что при своевременной, т. е. ранней госпитализации, сроки лечения сократились бы в несколько раз. Я считаю, что оценка нового метода лечения должна производиться по тому результату, который он дает при своевременно начатом лечении. Лечить, конечно, нужно всех больных, но судить о лечебном методе или препарате на основании результатов его применения у больных с 10—15-летней давностью заболевания — означает нередко требовать невозможного. Тем более замечательны результаты, полученные А. М. Епифановым.

Для лечения эмпием с применением иодиола А. М. Епифанов создал вакуумную установку, которая позволяет не только создавать в системе вакуум до 0.3 мм рт. ст., но и стойко удерживать его в системе, а также постоянно контролировать вакуумный режим с помощью универсального медицинского манометра.

Вакуумная установка состоит из форвакуумного насоса РВН-20 (или РВН-3), 10 форвакуумных баллонов, связанных с форвакуумным насосом и универсальным медицинским манометром. Все они соединены между собой и подключены к вакуумным сосудам, предназначенным для отсоса гноя, воздуха и патологических продуктов плевры. С помощью вакуумной иглы производят прокол грудной стенки и удаляют содержимое плевральной полости. В качестве соединительных элементов используются вакуумные каучуковые шланги, распределительная гребенка, тройники и переходные трубки из нержавеющей стали.

Как показывают результаты лечения, высокий вакуум облегчает контакт иодиола с вирулентными бактериями, вирусами и грибами и таким образом усиливает лечебное действие препарата. Под действием высокого вакуума неподвижная плебра приобретает подвижность, усиливаются дыхательные экскурсии, застоявшаяся мокрота легче выделяется из цирротического легкого. Вакуум позволяет судить о степени ригидности коллабированного легкого и предсказывать исход лечения. Остатки гноя, находящиеся в щелях, превращаясь в пену, удаляются через введенную иглу, наступает осушение полости. Систематическое создание высокого вакуума приводит к смещению органов средостения, западению межреберных промежутков, подъему диафрагмы, т. е. к «вакуумной торакопластике» — ликвидации плевральной полости или уменьшению ее.

«При ригидной плевральной полости суммарное давление возрастает в зависимости от объема полости ( $v_v$ ) и давления  $P$ . При отсутствии ригидного комплекса и сохранении эластичности легкого вакуум в плевральной полости создать невозможно. Применение высокого вакуума впервые практически дает возможность точно определить объем эмпиемы, отвергнуть применяемые в повседневной практике тесты ригидности легкого и объема эмпиемного мешка, которые приводили к ошибочным заключениям о необратимости ригидного легкого и эмпиемного мешка» (Епифанов, 1967 : 125).

Методика иодиолотерапии заключается в следующем. Прежде всего устанавливают проекцию осумкованного эмпиемного мешка на грудную клетку, т. е. межреберный промежуток. Для этого фиксируют грудную клетку и плечевой пояс больного, поместив его на специальном столе. Операционное поле обрабатывают иодиолом, сма-

зывая кожу 2 раза ватным тампоном. Место прокола обезболивают 0.5%-м раствором новокаина. Затем в осумкованную плевральную полость вводят специальную иглу с краником и определяют, под каким давлением находится осумкованная плевральная жидкость. Если давление больше атмосферного, жидкость вытекает через иглу в соединительный шланг, наполненный иодином, изменяя уровень иодиола в коленях и-образного манометра, что регистрируется на шкале манометра.

Для первичных больных вакуум равен 730 мм рт. ст. Пациента присоединяют к аспирационной системе и удаляют гной, воздух и патологические продукты плевры при постоянном контроле режима посредством вакуумметра из иодиола. При появлении болевого рефлекса или кашля немедленно прекращают.

Измерение вакуумного объема ( $v_x$ ) плевральной полости производят следующим образом. При болевом рефлексе отключают сифон с иодином. В случае отсутствия болевого рефлекса пункцию продолжают, доводя до 0.3 мм рт. ст., затем присоединяют сосуд, наполовину заполненный иодином, представляющим измерительную систему в универсальном медицинском манометре. «Находящийся под уровнем иодиола воздух в сосуде занимает известный объем ( $v$ ) и постоянно находится под атмосферным давлением (760 мм рт. ст.). При повороте двухходового крана произойдет перемещение воздуха. Воздух, находящийся в измерительном сосуде . . . переместится (распределится и займет больший объем) в плевральную полость, в которой давление ниже атмосферного. В колене манометра произойдет перемещение иодиола, он опустится до какой-то цифры на шкале, показывающей истинный объем плевральной полости к концу прекращения пункции» (там же : 128). В специальной таблице отыскивают в пункте пересечения двух линий полученного объема  $v_x$  и давления  $P$ , при котором была прекращена пункция, величину суммарного давления в килограммах, отключают систему и отпускают больного домой. В амбулаторных условиях, если нет болевого рефлекса, пункцию продолжают в течение 1 или 3 час., периодически впуская иодином. Вакуумные пункции и введение иодиола от 150.0 до 200.0 г производят ежедневно. При появлении геморрагического экссудата введение иодиола прекращают, хотя прекращение лечения нежелательно.

По окончании работы вакуумные банки для отсоса, каучуковые шланги, краники, перчатки и медицинский инструментарий промывают водой и заливают иодином на 5—10 мин. Этого достаточно для дезинфекции заведомо инфицированного материала.

Бактериологические исследования Г. И. Глушаченко (400 исследований) подтверждают, что иодином обладает высоким антисептическим эффектом. Количество экссудата в плевре в начале лечения увеличивается до 30—40%, фиброзные наслоения в плевре размягчаются, между сближенными листками возникает слипчивое воспаление, приводящее к облитерации полости.

Состав излеченных больных по полу и возрасту:

Мужчины		Женщины	
возраст (лет)	число	возраст (лет)	число
30—35	15	30—35	10
36—40	40	36—40	14
41—50	60	41—50	14
51—55	40	52—55	5
56—60	27	56—60	3
61—70	18		

Из 246 излеченных больных в прошлом было 129 инвалидов. С туберкулезом легких очаговым было 27, с диссеминированным — 63, с инфильтративным — 93, с фиброзно-цирротическим — 30, с экссудативным плевритом — 33. По давности заболевания больные распределялись так: 4—5 лет — 53; 6—10 лет — 106, 11—20 лет — 75, 21—30 лет — 12.

Основные причины возникновения эмпиемы: у 108 больных — искусственный пневмоторакс, который велся длительно (6—20 лет). В 38 случаях остаточная полость с осумкованным выпотом после экссудативного плеврита через 10—15 лет перешла в эмпиему. У 80 больных после прекращения пневмоторакса остаточная полость оценивалась как плевральная шварт в течение 7—12 лет. У 27 больных эмпиема развивалась после экстраплеврального пневмолиза, у 3 — после торакопластики. Эмпиеме сопутствуют специфические изменения в легких и плевре (табл. 18).

Таблица 18

## Сопутствующие специфические изменения в легких и в плевре на стороне эмпиемы

Патологический процесс	Число больных	
	в начале лечения	в конце лечения (эмпиема излечена)
Цирроз легких . . . . .	40	40
Каверна в легких . . . . .	18	2
Смещение органов средостения . . . . .	5	87
Деформация грудной клетки . . . . .	102	102
Искривление позвоночника . . . . .	15	15
Бронхо-легочно-плевральный свищ . . . . .	52	0
Бронхо-легочно-плевро-кожный свищ . . . . .	14	0
Туберкулез легких в стадии затихания	228	242

Палочки Коха перед лечением обнаружены у 47 больных, сопутствующая флора — у 16. На 3—6-м месяце лечения палочки Коха, а также сопутствующая флора бактериоскопически в экссудате не определялись. У 222 больных красная кровь нормализовалась, у 24 — анемия. Реакция оседания эритроцитов у 193 больных — 8—12 мм в час, у остальных — 15—30. Белая кровь у 209 больных без существенных отклонений от нормы, у 37 больных базофилы (до 2%) и умеренный моноцитоз (10—15%).

Удельный вес мочи у 206 чел. 1010—1015, у остальных — 1020—1030. У 40 больных в начале лечения определялись эритроциты, у 38 — гиалиновые и зернистые цилиндры, у 14 содержание белка в моче было 1.6<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Под конец лечения эритроциты, цилиндры и белок в моче исчезли.

Для иллюстрации эффективности этого метода при лечении хронических туберкулезных эмпием плевры привожу краткие выписки из двух историй болезни.

Больная С., 28 лет (рис. 19). В 1956 г. диагностирован инфильтративный туберкулез (в мокроте палочки Коха). Пневмоторакс неэффективен. 25 II 1957 — операция экстраплевральный пневмолиз слева. Затем санаторное лечение. 1 I 1959 — консультация в Ленинградском туберкулезном институте. Рекомендован роспуск пневмоторакса. Пункции производились шприцем 2 года в туберкулезном институте; расправить легкое не удается, предложена операция. Больная отказывается. 3 XI 1960 переведена в Городской эмпиемный кабинет. Большой предложен новый метод лечения. 20 XII 1961 легкое расправилось, эмпиема ликвидирована. Наблюдение за больной 4 года. За это время окончила институт, работает. Вышла замуж, родила ребенка; самочувствие хорошее. Заключение: излечение от экстраплевральной эмпиемы.

Больной П., 62 года (рис. 20). В 1934 г. обнаружен инфильтративный туберкулез легких в фазе распада с туберкулезными бактериями в мокроте. В течение 11 лет лечился левосторонним пневмотораксом. С 1945 г. по 1951 работает, жалуется на небольшие боли, повышение температуры тела. Рентгенологи определяют плевральную шварту. Пункций не производили. В 1951 г. диагностирована туберкулезная эмпиема. В течение 14 лет больного периодически лечили антибиотиками и химиопрепаратами, пункции шприцем применяют очень редко; санаторное лечение; самочувствие плохое. 11 VIII 1964 в тяжелом состоянии передан на лечение в Городской эмпиемный кабинет Ленинграда с диагнозом обострение эмпиемы. Анализ крови при поступлении: эритроцитов 3 100 000, лейкоцитов 8400. Формула: палочек 10, сегментоядерных 64, лимфоцитов 16, моноцитов 10. РОЭ 58 мм в час. Анализ мочи: следы белка, гиалиновые цилиндры, эритроциты. Рентгеноскопия от 12 VIII 1964: массивные наслоения на плевре по задним отрезкам слева, в нижних отделах плевральная полость.

13 VIII 1964 применен указанный выше метод лечения. При вакууме в 1 мм рт. ст. получено 200 мл гнойного экссудата без запаха, полость санирована иодином, болевой рефлекс нет. Пункции проводили ежедневно. 3 VIII 1965 больной выписан. Легкое расправилось, полость не определяется. Анализ крови и мочи в норме. РОЭ 4 мм в час.

Наблюдение за больным в течение года. Самочувствие хорошее; работает; окреп, прибавил в весе; много ходит, одышки не ощущает.

Водный раствор иодиола применяется «при вакуумном методе лечения эмпием, для 1) санации плевральной полости, 2) стерилизации измери-

тельной вакуумной аппаратуры, 3) обработки кожи больного в месте вкола иглы, 4) обработки рук хирурга. За время применения иодиола в течение 4 лет при способе вакуумной аспирации никаких побочных действий или осложнений не отмечено» (Епифанов, 1967 : 135).

По данным А. М. Епифанова, введение иодиола вакуумным методом в осумкованную плевральную полость приводит к исчезновению микобактерий туберкулеза в плевральном экссудате. Применение вакуумного метода лечения эмпием в сочетании с иодиолом несомненно имеет все преимущества перед другими общеизвестными методами их лечения.

## Глава XX

### ОЖОГОВАЯ БОЛЕЗНЬ (ТЕРМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ)

Термин «ожоговая болезнь» впервые, по-видимому, применил в 1938 г. Вильсон (Nasilowski, 1959). Этот краткий, но богатый содержанием термин отразил накопившиеся к тому времени разрозненные представления о реакциях различных внутренних органов на ожоговую травму. В том же году представление об ожоге как поражении всего организма той или иной степени тяжести нашло и свое организационное воплощение. Известный советский хирург Ю. Ю. Джанелидзе (Постников, 1957) высказал твердое убеждение в необходимости создания ожоговых центров. На XXIV Всесоюзном съезде хирургов он внес предложение концентрировать ожоговых больных в специальных лечебных учреждениях, где больные могли бы получить квалифицированную помощь различных специалистов, прежде всего хирургов и интернистов, а теоретическое изучение ожоговой патологии — должное развитие на высоком научном уровне. Впервые в СССР такое отделение было организовано на базе Ленинградского научно-исследовательского института скорой помощи. Началось всестороннее обследование и лечение ожоговых больных. «Постепенно сложилось убеждение, что ожог нужно рассматривать не как локальное поражение различными агентами кожных покровов человека, а как своеобразную „ожоговую болезнь“ организма в целом. Отсюда был сделан вывод, что терапевтические действия должны направляться в первую очередь на борьбу с общими изменениями, происходящими в организме, и только после этого — на ликвидацию местных проявлений ожоговой травмы» (Клячкин, Пинчук, 1969). Этот вывод является глубоко ошибочным. Конечно, в исключительно тяжелых случаях, когда больной доставлен, например, в шоковом состоянии, немедленно должны быть приняты соответствующие экстренные меры общего значения и лишь затем следует обратить внимание на местные поражения. Однако никак нельзя подобную очередность лечебных мероприятий делать обязательной для всех случаев ожогов. Ведь никто не может отрицать того факта, что процессы, происходящие в зоне наружного термического поражения, связаны с разрушением тканей и образованием токсических продуктов, быстро всасывающихся и поражающих внутренние органы, вызывающих тяжелые изменения крови, выделительной системы и проч. Поэтому в подавляющем большинстве случаев нужно всеми возможными средствами как можно раньше санировать травмированную поверхность, чтобы прекратить или хотя бы ограничить поступление внутрь токсических веществ. Все это никак не мешает проведению тех или иных общих лечебных мер. Ниже при обсуждении методов лечения я буду подробнее говорить об этом, а теперь вернемся к истории вопроса.

В ходе второй мировой войны число случаев ожоговой травмы возросло неизмеримо. При боях в Ливии у Эль-Аламейна 25% госпитализированных англичан поступило с ожогами. В морских сражениях число пострадав-

ших от ожогов достигало 10%. Потери от ожогов на фронтах Великой Отечественной войны достигали 0.5—1.5% всех раненых (Джанелидзе, Постников, 1951). После применения ядерного оружия в Хиросиме и Нагасаки, когда в несколько минут от ожогов погибло 84 000 человек, проблема ожогов предстала в новом, трагическом свете. Но и в мирной обстановке ожоги встречаются очень часто и представляют во всех странах серьезную проблему. В стационарах США лечится от ожогов ежегодно около 70 тыс. человек (Клячкин, Пинчук, 1969).

В настоящее время ожоговые центры существуют во многих государствах. Всестороннее изучение ожоговой патологии и совершенствование хирургических методов привело к некоторым успехам в лечении обширных ожогов. В СССР крупные ожоговые центры созданы в Ленинграде, Москве, Донецке и других городах. В 1960 г. в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова созданы Кафедра и Клиника термических поражений — вероятно, первое в мире научное и клиническое учреждение, объединившее в своих стенах хирургов, терапевтов, бактериологов, патологоанатомов, патофизиологов, биохимиков для изучения, лечения и преподавания ожоговой болезни. Возможно, что благодаря такому разностороннему и активному вмешательству в новую и трудную область большого числа специалистов разного профиля до сих пор нет единства взглядов на патогенез ожоговой болезни. Здесь равноправны все теории — первнорефлекторная, инфекционная, гемодинамическая, эндокринная, обменная и другие. Каждая из этих теорий сама по себе может объяснить в лучшем случае отдельные звенья патогенеза ожоговой болезни, но не всю очень сложную ожоговую патологию в целом. Исследование проблемы с этих различных точек зрения показало, что особую, очень важную и, возможно, основную роль играет глубокое повреждение кожи или ее полная гибель на большем или меньшем протяжении с исключением функции этого важнейшего органа.

Т. Я. Арьев (1962), обобщая большой опыт клиники термических поражений, подчеркивает, что судьба обожженного решается не столько общей величиной пораженной территории, как это обычно считается, сколько площадью глубоких ожогов, на которой произошла полная анатомическая и функциональная гибель кожи. Даже обширные ожоги кожи, если они носят неглубокий характер, могут не вызвать таких опасных симптомов, как сгущение крови, олигурия, анурия, изменения артериального давления и т. п. В работах сотрудников клиники — терапевтов и патологоанатомов — показана зависимость между обширными и глубокими поражениями кожи и морфологическими и функциональными изменениями внутренних органов. Особенно рельефно выступает корреляция функций кожи и почек, что совершенно естественно, так как филогенетически кожа тесно связана с почками (Клячкин, Пинчук, 1969). Поражения кожи и почек определяют клиническую картину первой фазы ожоговой болезни, не вполне точно обозначаемую обычно как ожоговый шок. «Вероятно, больше по традиции условно обозначают как ожоговый шок первый период ожоговой болезни, в течение которого недостаточность кожного покрова как физиологической системы и недостаточность почек как органа проявляются наиболее очевидным синдромом» (Арьев, 1962 : 11). Этот тяжелый синдром складывается из целого ряда грозных симптомов (острая недостаточность почек, азотемия, рвота, гипергликемия, артериальная гипотония, явления острого гемолиза), что, разумеется, требует незамедлительного принятия соответствующих эффективных лечебных мер.

В большинстве классификаций ожоговой болезни вторая фаза, или стадия, обозначается как стадия токсемии (Постников, 1957, и мн. др.) Несмотря на всю свою неопределенность, этот термин прочно укоренился в специальной литературе. Полагают, что термическое разложение белков кожи



приводит к образованию токсических продуктов, проникновение которых в общий ток кровообращения вызывает ожоговую токсемию. Конечно, никак нельзя отрицать того, что продукты тканевого распада образуются при всяком ожоге, в особенности при тяжелых ожогах, однако в настоящее время не существует никаких экспериментальных или клинических методов для того, чтобы составить себе хотя бы некоторое представление о том, что представляют собою эти ожоговые токсины. А поскольку это так, нет никакой возможности разработать хоть сколько-нибудь эффективные средства борьбы с ними, так как нельзя надеяться на успех в борьбе с неизвестным и невидимым врагом.

Арц и Райс считают борьбу с инфекцией основной проблемой лечения ожогов. По их данным, причиной смерти 50% умерших от ожогов была септицемия (Artz, Reiss, 1957). Существование бактериемии при ожогах — факт, установленный многочисленными исследователями и уже не требующий доказательств (Постников, 1957; Artz, Reiss, 1957, и мн. др.). За последние годы проведены очень важные и интересные исследования роли бактериемии в различных периодах ожоговой болезни, причем обнаружена неспецифическая бактериемия более чем у 50% обожженных уже в первые дни после ожога (Краснопевцева и др., 1966). В наиболее тяжелых случаях такая бактериемия рано завершалась генерализацией инфекции (Клячкин, Пинчук, 1969). Из сказанного ясно, какое огромное значение в течении и исходе ожоговой болезни играет микробный фактор, так называемая вторичная инфекция. Нужно заметить, что нарушение важных функций кожи — защита от разнообразных внешних раздражителей, регуляция водного обмена и теплообмена, нервная рецепция — не требуют непременно глубоких поражений кожи, как думает Т. Я. Арьев (1966), а потому величина общей площади ожога имеет огромное значение. Нельзя при этом не принимать во внимание роли микробного фактора в обменении антибиотикоустойчивой флорой организма, лишенного нормальной кожной защиты на большом протяжении. Это тем более важно, что наиболее частыми виновниками сепсиса являются стафилококки, синегнойная палочка, клебсиелла и протей, борьба с которыми с помощью антибиотиков, как известно, безнадежна. Нельзя отрицать того, что внедрение инфекта и бактериальных токсинов происходит и на поверхности неглубоких, но широких поражений кожи, где еще имеет место относительная сохранность лимфатической и кровеносной систем. Именно эта сохранность отводящей системы может способствовать всасыванию и распространению токсинов и бактерий и вызывать инфицирование внутренних органов, септические состояния и т. п. Поэтому первичная обработка ожоговой поверхности нетоксичным антисептиком при ожогах всех степеней является кардинальным, важнейшим терапевтическим мероприятием лечебного и профилактического характера.

В настоящее время иодиол является единственным препаратом, который может быть с полным успехом применен для надежной санации раневой ожоговой поверхности, быстрой регенерации травмированных тканей, профилактики септических процессов и устранения тяжелых страданий больных при перевязках, так как смена повязок в огромном большинстве случаев вообще становится излишней. Однако, насколько мне известно, ни в одном ожоговом центре иодиол не применяется. Конечно, огромная доля вины за такое положение вещей лежит на Министерстве здравоохранения СССР, которое проявляет поразительное равнодушие к тому, что препарат, имеющий широчайшее применение во всех областях медицины, за исключением психиатрии, выпускается в ничтожно малом количестве. Виноваты и научные руководители институтов, которые по своему служебному положению обязаны были ознакомиться с новыми методами лечения, хотя бы в тех случаях, когда им вообще нечем лечить

больных. Ведь речь идет не об испытании никому неизвестного лекарственного средства, возможно, связанном с некоторым риском, а о применении препарата, разрешенного Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения, выпускаемого нашей химико-фармацевтической промышленностью, проверенного в клиниках авторитетными учеными, описанного в литературе. В этом смысле интересна реакция Ленинградского ожогового центра (Клиника термических поражений ВМОЛА). Ботанический институт им. В. Л. Комарова АН СССР предложил Т. Я. Арьеву, который был тогда начальником кафедры и директором клиники, применить при лечении ожогов иодиол и получил вежливый отказ. Посмотрим, какие методы лечения находились в распоряжении клиники, что можно было противопоставить иодиолу. Обратимся к материалам, обобщенным Л. Б. Розиным в монографии «Обезболивание у обожженных» (1970). В предисловии читаем: «Нет более ужасных мучений, чем боли при ожогах, причем боли в момент происшествя — безделица по сравнению с нечеловеческими муками при перевязке ран. Перевязки для всех обожженных в тысячу раз ужаснее первых страданий при ожоге. Это медленный страшный хирургический ритуал, который превращает лечение ожогов в сердцераздирающую... средневековую пытку» (Поль де Крюи, цит. по: Розин, 1970 : 3). А ведь каждый обожженный подвергается такой пытке не один раз.

Т. Я. Арьев далее пишет, что все это отошло в прошлое, так как сейчас перевязки обожженных производят под наркозом. Совсем незаметно в течение 10 лет (1960—1970) возникла новая глава в анестезиологии, которую называли анестезиологией ожогов. Арьев выражает удовлетворение по поводу того, что почти 10 тысяч перевязок под наркозом в его клинике прошло без смертных случаев и тяжелых осложнений.

Т. Я. Арьев пишет, что «научный анализ перевязок под наркозом будет продолжаться, но уже несомненно, что этот наркоз научно оправдан» (Розин, 1970 : 4). Так как при шоке применяются обычно только анальгетики, то для решения вопроса о том, насколько научно оправдан наркоз, нужно рассмотреть две области его применения: во-первых, наркоз при операциях, и, во-вторых, наркоз при перевязках.

Поскольку хирургическое вмешательство необходимо при лечении больных с глубокими ожогами, наркоз, несомненно, оправдан. Однако применение наркоза у ожоговых больных гораздо чаще является причиной тяжелых осложнений, чем у прочих хирургических больных. Это объясняется значительными изменениями, которые наблюдаются при ожоговой болезни во многих органах и системах больного. М. Я. Матусевич (1964) сообщает, что при проведении наркоза у обожженных в 10% случаев он наблюдал осложнения, иногда очень тяжелые: остановку сердца, операционный шок, тошноту, рвоту, длительную остановку дыхания, бронхоспазм, ларингоспазм, воспалительные изменения верхних дыхательных путей. Л. Б. Розин (1970) указывает, что чаще всего (до 11.7% случаев) осложнения, вызванные наркозом, возникают при операциях. По данным многих авторов, остановка сердца во время наркоза встречается у обожженных в 10—20 раз чаще, чем у других хирургических больных (Розин, 1970, и мн. др.). Наркозы при перевязках делаются не один раз, а несколько. Считается даже, что «для ожогов специфично многократное применение общего обезболивания в периоды между операциями, т. е. во время „консервативного“ лечения... За... 7.5 лет (1960—июнь 1967 г.) в Клинике термических поражений проведено 8268 наркозов при перевязках у 781 больного с ожогами. Из этих цифр видна необходимость в повторных наркозах, число которых достигает 30 и более» (Розин, 1970 : 101—102). Применение наркоза снимает только боль и делает это, как сказано, за счет нелегкой многократной «химической травмы» сердца и других жиз-

ненно важных органов, но тяжелая механическая травма тканей при удалении повязки, тоже неоднократно, остается. Больше того, повязку у наркотизированного больного удаляют быстрее, не так осторожно.

Как показывают работы С. М. Курбангалеева и других, применение иодиола, как правило, вообще не требует смены повязок. Метод лечения тот же, что и при обычных язвах. После элементарной, не очень тщательной механической очистки ожоговой раны (ведь иодиол все затем надежно простерилизует!), на ее поверхность накладывают повязку из 3—5 слоев марли, обильно смоченной иодиолом. В дальнейшем в большинстве случаев не требуется смены повязки, ее повторно орошают иодиолом до полного заживления ожоговой поверхности под повязкой, которая сама отпадает. В редких случаях (обильное гнойное отделяемое и т. п.) повязку снимают (легко) и после обработки раны на чистую поверхность вторично накладывают повязку, пропитанную иодиолом. Эта простейшая процедура в клинике термических поражений несомненно получит широчайшее применение благодаря высокому антисептическому эффекту иодиола и его регенеративным свойствам.

## Глава XXI

### ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА ДИЗЕНТЕРИИ

До сих пор не существует единой теории патогенеза дизентерии, если не считать единственной работы автора в этом направлении (Мохнач, 1957). Обычно описываются отдельные звенья патогенеза, как правило, без всякой взаимной связи. Эти звенья тщательно изучаются порознь, предлагаются всевозможные лечебные рекомендации для преодоления их, в результате чего этиопатогенетическая терапия заменяется, в сущности, симптоматической. Принимая во внимание отсутствие единой теории патогенеза дизентерии и то, что предложенная мною инфекционно-аллергическая теория до сих пор не опровергнута, я считаю полезным дать здесь изложение этой теории.

Впервые краткое изложение моей инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии было опубликовано в «Журнале микробиологии, эпидемиологии и иммунологии» в 1957 г. С тех пор я к этой теоретической проблеме не возвращался. В связи с расширением клинического применения предложенных мною антисептических препаратов (иодиол, амилоидин) на новые области, необходимо было заняться некоторыми теоретическими проблемами, и в том числе патогенезом дизентерии.

Ознакомившись с современной литературой вопроса, с теоретическими и клиническими работами и с практическими достижениями в борьбе с дизентерией за истекшие 16 лет, я убедился в том, что дизентерия, которая, по словам С. А. Поспелова, представляла тогда одну из труднейших глав человеческой патологии, нисколько не стала более легкой и сейчас. За эти годы накопилось огромное количество клинических и эпидемиологических данных, получено и испытано множество лекарственных средств. Однако ни теория, ни практика не сделали за это время ни одного значительного шага вперед, они демонстрируют в этой области полное бессилие. Так как без теории патогенеза, способной объяснить с единой точки зрения все главные вопросы патологии дизентерии и обосновать, исходя из этого, рациональные и эффективные методы лечения, никакого истинного прогресса ожидать нельзя, я решил вновь обратить внимание на мою теорию и предложить для лечения дизентерии подполимеры.

Бактериальная дизентерия, как известно, вызывается группой шигелл, число видов которых исчисляется десятками. Кроме того, типично дизентерийный синдром вызывается разнообразными возбудителями, не принадлежащими к группе шигелл, например, сальмонеллами паратифа В и С и другими (Дробинский, 1942; Ивашенцов и др., 1951, и мн. др.). Некоторые авторы допускают, что при резком снижении защитных сил организма при далеко зашедшей общей дистрофии те микробы, которые составляют обычно нормальную флору кишечника (паракишечные и даже кишечные), могут вызвать дизентерийный синдром. Этиологическая роль микробов, не принадлежащих к группе шигелл, труднообъяснима с точки зрения общепринятых взглядов на патогенез дизентерии. Понять эти и многие другие вопросы этиологии и патогенеза дизентерии можно, если трактовать ее как инфекционно-аллергическое заболевание.

Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показывают, что для получения аллергической реакции в сенсibilизированном организме совсем не обязательно, как это полагали ранее, вводить в качестве разрешающего фактора тот же аллерген, что и при первичной сенсibilизации. Так, например, при ревматической аллергии организм отвечает бурно протекающими гиперергическими реакциями на ряд неспецифических воздействий (колебания температуры и влажности, местное и общее охлаждение, микробные воздействия). Повышенная чувствительность может проявляться к веществам, с которыми человек никогда не приходил в соприкосновение.

Очень интересные соображения о факторах, вызывающих состояние сенсibilизации, высказывает М. А. Скви́рцов: «Из того, что мы знаем по аллергии для объяснения частоты всех указанных (аллергических, — В. М.) поражений, важно одно положение, гласящее, что состояние сенсibilизации есть не патологическое, а физиологическое состояние, которое индивидуально может быть то больше, то меньше выражено, но от которого едва ли кто-нибудь является совершенно свободным... Нет никакого сомнения в том, что парентеральное поступление в организм различных белковых аллергенов происходит у каждого из нас очень часто при самых разнообразных патологических процессах: экссудативных воспалений, некротизирующих, язвенных поражениях, различных бактериемиях и т. п. Ангины, пневмонии, дизентерия и другие кишечные расстройства, туберкулезные поражения, каждый катар, каждый гнойник, фурункул, панариций, каждый грипп, словом, почти каждая инфекция, наконец, каждое ранение, кровоизлияние, язва, все они сопровождаются парентеральным всасыванием различных бактериальных тел, а также тех или иных воспалительных белковых продуктов, иногда очень обильных и несомненно обладающих аллергенными сенсibilизирующими свойствами. Таким образом, трудно себе представить, чтобы мы, подвергаясь в течение своей жизни всем этим воздействиям, могли сохранить нетронутой свою реактивность... О том же свидетельствуют и факты. Сюда прежде всего относится факт сенсibilизации через кишечник. В последнее время накапливается все больше данных в пользу того, что аллергизация животного, в частности человеческого организма, совершается не только парентеральным путем, но и через пищеварительный тракт вследствие того, что некоторые составные части пищи проходят через эпителий слизистой оболочки кишечника в недостаточно расщепленном виде, т. е. в виде соединений, сохраняющих еще аллергенные свойства. Доказательством этой физиологической способности к сенсibilизации может служить тот общеизвестный факт, что население, употребляющее в пищу конину, значительно резче и тяжелее реагирует на введение лечебной лошадиной сыворотки, чем люди, питающиеся другими сортами мяса. И, наоборот, попытки приготовления телячьих и бычьих

сывороток должны были быть оставлены из-за слишком большой токсичности для огромного большинства европейского населения, в пище которого преобладает бычье мясо. Соответствующие данные получены и по отношению к экспериментальным животным. . . . Повседневное проникновение аллергизирующих веществ в кровь и ткани может происходить не только через пищеварительный тракт, но и через другие слизистые оболочки. Эта возможность достаточно ярко документируется наблюдениями над профессиональными катарами и профессиональной астмой» (Скворцов, 1947 : 63—65).

Морфологической территорией, на которой протекают эти специфические, а часто и неспецифические процессы аллергизации (сенсibilизации) организма, является, как известно, ретикуло-эндотелиальная система. Здесь происходит химический процесс изменения реактивности клеток ретикуло-эндотелия, что в дальнейшем при повторном действии того же или иного аллергена после соединения его с антителом вызывает бурный патологический процесс в виде гиперергического воспаления.

Доказательством этой схемы развития гиперергического воспалительного процесса можно считать замечательное явление, открытое Шварцманом, которое получило затем название феномена Шварцмана—Санарелли. Если кролику ввести внутривенно 0.1—0.2 мл приготовленного соответствующим образом фильтрата бактерий (многих видов), а затем спустя 24 часа инъецировать внутривенно фильтрат бактерий того же или иного вида (0.1—0.5 мл на 1 кг веса), то через 1—2 часа место первичной инъекции выглядит так: «Кожа отечна, часть кровеносных сосудов разрушена. Подкожная клетчатка переполнена кровью. Экстенсивная миграция полиморфноядерных нейтрофилов. Выраженный некробиоз и некроз лейкоцитов, расположенных как внутри, так и вне сосудов. В кровеносных сосудах местами пристеночные тромбы. . . Для получения такой реакции необходим определенный промежуток времени между моментом подготовительной внутривенной инъекции и внутривенной инъекцией. Инкубационный двухчасовой период недостаточен. Интервал в 24 часа был неизменно достаточным для воспроизведения этого явления. По истечении 48 часов после подготовительной реакции способность реагировать исчезала и феномен не воспроизводился. . . Состояние реактивности длилось не более 32 часов» (Shwartzman, 1928 : 264, 266).

Санарелли впоследствии расширил понятие феномена Шварцмана, рассматривая это явление не только как узко местную реакцию, но как реакцию всего организма. Грациа и Линц, учитывая патогенетический механизм этого феномена, назвали его геморрагической гетероаллергией (Gratia, Linz, 1933). Это не совсем точно, так как феномен идет и в гомологической цепи (Сиротинин, 1964). Интересно, что сам Шварцман считал, что открытое им явление не анафилактической природы. А. Д. Адо и другие исследователи, напротив, считают, что феномен Шварцмана—Санарелли может лежать в основе некоторых проявлений инфекционного процесса (Сиротинин, там же). Феномен Шварцмана наблюдается и в том случае, когда вводятся разноименные антигены, т. е. он не обладает специфичностью. Феномен Шварцмана наблюдается не только на коже, но и на других органах. Так, например, В. И. Берман, П. И. Беневолентский и Б. П. Угрюмов (1933) экспериментально показали возможность получения гиперергического воспаления легкого в таких же условиях, в каких получается феномен Шварцмана—Санарелли.

На роль аллергического синдрома в патогенезе дизентерии указал А. А. Колтыпин. Он совершенно правильно подчеркивает, что дизентерийные бактерии «вызывают сенсibilизацию организма к микробному белку» (1948 : 65).

Несколько позднее В. Д. Тимаков справедливо указал на то, что в результате простого проникновения возбудителя из тонкого кишечника в толстый дизентерийный процесс возникнуть не может. Для этого необходима предварительная сенсibilизация организма, и в первую очередь толстого кишечника, которая возникает в результате всасывания из тонкого кишечника токсических продуктов распада. Исходя из этих представлений, В. Д. Тимаков правильно рекомендует клиницистам строить терапию дизентерии с учетом аллергического состояния в патогенезе дизентерии и наряду с этиотропным лечением применять десенсибилизирующие средства. Но с его рекомендациями иммунологам нельзя согласиться. В. Д. Тимаков говорит, что «иммунологи при применении вакцин обязаны считаться с тем, что неполноценная вакцина, обусловленная нарушением схем иммунизации, изменением дозировки, применением недостаточно эффективных в иммунологическом отношении вакцин, может повести не к созданию невосприимчивости организма, а к его сенсibilизации, к повышенной чувствительности» (1949, 13 : 9). В. Д. Тимаков признает таким образом, как и большинство других выдающихся иммунологов (Pirquet, 1906; Arthus, 1921; Мошковский, 1947; Зильбер, 1958, и мн. др.), тесную связь аллергии и иммунитета.

Термин «аллергия» предложен Пирке, который обозначал этим словом «измененную реактивность». Пирке объединял этим термином иммунитет и повышенную чувствительность. Однако на той же странице Пирке подчеркивает, что «термин иммунитет должен ограничиваться только теми процессами, когда введение в организм чужого вещества не вызывает никакой клинической реакции, когда, следовательно, имеется полная нечувствительность» (Pirquet, 1906 : 1458).

Сейчас термином «аллергия» обозначают определенные типы повышенной чувствительности, но обычно связывают это понятие с иммунитетом, что приводит к парадоксальному смещению диаметрально противоположных понятий — невосприимчивости, с одной стороны, и повышенной чувствительности — с другой. В то время как термин «иммунитет» имеет ясный смысл и понимается как невосприимчивость к болезням, в частности к инфекционным, с термином «аллергия» дело обстоит гораздо хуже. «Слово „аллергия“ широко применяется в научной литературе, но, как правило, каждый автор вкладывает в него свое значение. Более того, оно нашло дорогу и в рекламные разделы журналов и газет, где почти всегда употребляется в искаженном смысле» (Бойд, 1969 : 392).

Когой совершенно правильно указывает, что «даже и сейчас совершенно необходимо, чтобы каждый, кто начинает говорить об аллергии, прежде всего объяснил, что он под этим термином понимает» (Kogoi, 1970 : 584). Но с тем, что понимает под аллергией сам Когой, согласиться совершенно невозможно. Он пишет: «Аллергию нельзя трактовать ни как полезное, ни как патологическое состояние. Аллергия это явление природы, которое иногда осуществляет защитные функции, иной раз обуславливает переход в хронический процесс, а иногда вызывает анафилактический шок со смертельным исходом» (там же : 582—583). В такой трактовке аллергия — совершенно непонятное явление природы.

Исследование отношения аллергии к иммунитету основывается, как правило, на изучении некоторых бактериальных инфекций, особенно туберкулеза. Выбор именно этой инфекции нельзя признать удачным. Туберкулез «со своей калейдоскопической клинической, гистологической и биологической картиной и относящейся сюда такой же калейдоскопической туберкулиновой реакцией, конечно, не является подходящим объектом для выяснения основных иммунологических вопросов» (там же : 584).

Несмотря на то что некоторые авторы уже сравнительно давно строго ограничили понятие аллергии лишь явлениями повышенной чувствитель-

ности, большинство продолжает считать, что повышенная чувствительность замедленного типа, характерная для туберкулезной инфекции, вносит свой вклад в резистентность. От этих аргументов Рич и Раффел не оставили камня на камне, установив, что связь повышенной чувствительности с иммунитетом — не причинная, а в лучшем случае простой параллелизм (Бойд, 1969). Рич полностью отрицает связь аллергии с иммунитетом и считает эти два явления совершенно самостоятельными. Он утверждает, что «никогда не было опубликовано ни единого эксперимента или клинического наблюдения, которые бы доказали, что повышенная чувствительность необходима для защиты на какой-нибудь стадии туберкулеза или любой другой инфекции при каких бы то ни было условиях» (Rich, 1946 : 502). «В настоящее время. . . нет серьезных оснований считать реакцию повышенной чувствительности частью механизма иммунитета при инфекционном заболевании» (Raffel, 1961 : 359). «Данные, которыми мы располагаем. . . не дают оснований считать реакции повышенной чувствительности частью механизма резистентности. Наоборот, учитывая столь часто наблюдаемое повреждение тканей, ее надо признать помехой. . .» (Бойд, 1969 : 443). Такова же роль аллергии при вирусных инфекциях и грибковых заболеваниях. С другой стороны, никто не может сомневаться в высокоположительном значении иммунитета — невосприимчивости к заболеваниям. Иными словами, аллергия и иммунитет — противоположные понятия. Это несомненный клинический факт. Всякие попытки сблизить эти понятия создают большую путаницу в теории и приводят к многочисленным ошибкам на практике. Необходимо принять, что на современном уровне развития иммунологии и биохимии иммунитет и аллергия — понятия клинические.

Как известно, очень немногие инфекционные заболевания, например оспа или сыпной тиф, создают прочный и длительный иммунитет. Значительное большинство микробных, вирусных, грибковых заболеваний не оставляют после себя иммунитета, следовательно, являются заболеваниями аллергическими. Несмотря на то что существуют нозологические формы, вопрос принадлежности которых к той или иной группе решается нелегко, в огромном большинстве случаев это не представляет никаких трудностей. И приоритет в решении этого основного вопроса иммунологии должен принадлежать только клинике.

К сожалению, вопрос этот сейчас, как правило, пытаются решить совершенно иначе. Казалось бы разница в свойствах между комплексами аллерген—антитело и антиген—антитело (лучше бы назвать последний «иммуноген—антитело») достаточно ярко выражена, но она почему-то никогда практически не учитывается. Нарастание титра антител при испытании вакцин считается явлением неизменно положительным, якобы свидетельствующим о нарастании иммунитета. Вопрос о том, каковы свойства этих антител и каковы свойства получаемого комплекса, обычно не возникает. Между тем в огромном большинстве случаев — а при аллергических заболеваниях всегда — получается комплекс аллерген—антитело, с «явно вредоносными» свойствами, как говорит Сульцбергер. Примером такой интерпретации результатов иммунологического исследования может служить работа Г. И. Александрова, А. А. Смородинцева, Н. М. Беляева, Б. Я. Васильева, Р. А. Гефта, В. Г. Пантелеева, М. А. Сейфера и А. А. Селиванова «Обоснование безвредности и эффективности перорального применения живой гриппозной вакцины» (1971), выполненная во Всесоюзном научно-исследовательском институте гриппа Министерства здравоохранения СССР. Авторы утверждают, что вакцина из дополнительно ослабленных штаммов вируса гриппа проявила высокую иммуногенную активность как при назальной, так и при пероральной вакцинации детей на том основании, что у 50—100% серонегативных детей

был отмечен четырехкратный и больший прирост антител. У взрослых при пероральном применении живой гриппозной вакцины число лиц с четырехкратным и бóльшим приростом антител составило 46%. Введение препарата через рот в капсулах дало еще значительно меньший эффект, что указывает на репродукцию вакцинного вируса в верхнем отделе пищеварительного тракта. В заключение авторы пишут: «В настоящей работе показана эффективность перорального применения живой гриппозной вакцины, что документировалось у взрослых интенсивной выработкой антител в крови. . .» (там же : 436).

Авторы не задаются вопросом, что представляют собою эти антитела, обладают ли комплексы, в которые они входят, иммуногенными или аллергенными свойствами, иммунизирует ли их вакцина организм или сенсibilизирует его. Ответ на этот вопрос может дать только широкое клиническое и эпидемиологическое испытание предложенной вакцины, а никак не нарастание количества антител с неизвестными свойствами. Надо думать, что судьба этой вакцины будет та же, что и всех предыдущих. Грипп — вирусно-аллергическое заболевание, и вся длинная история безрезультатной борьбы с ним с помощью вакцин это убедительно доказывает.

Огромный опыт применения различных вакцин со всевозможными схемами введения, с разнообразными дозировками и т. п. неопровержимо показал, что никакой иммунизации не удалось получить и при дизентерии. Создается всегда только специфическая аллергия, которая усугубляет положение.

Применяя изложенные общие иммунобиологические представления для объяснения патогенеза дизентерии и его отдельных звеньев, я представил развитие типичного дизентерийного процесса следующим образом. При поступлении в кишечник специфического аллергена (шигеллы и их токсины) возникает состояние специфической сенсibilизации ретикуло-эндотелиального аппарата толстого кишечника. Слизистая кишечника чрезвычайно богата этими ретикулярными элементами. Одновременно происходит всасывание аллергена (токсина) тонким кишечником и поступление его в общий круг кровообращения. То, что токсины дизентерии способны, не утрачивая своей специфичности, переходить из кишечника в кровь, доказано прямыми экспериментами (Троицкий, Туманян, 1955). Через короткий промежуток времени токсин возвращается с током крови к кишечной стенке или непосредственно проникает из просвета кишечника через эпителий слизистой оболочки к лежащим в *tunica propria* ретикулярным элементам. В этих, уже предварительно сенсibilизированных элементах происходит взаимодействие антигена с антителом, в результате которого вспыхивает бурная гиперергическая воспалительная реакция, что и является началом выраженной клинической картины болезни (диарея, температурная и болевая реакция и проч.). Возможно раздражение рецепторов стенки толстого кишечника, подобно тому как это уже установлено для илеоцекальной области. Оно вызывает снижение кровяного давления в артериях кишечной стенки, стаз крови в мелких сосудах, появление кровоизлияний, эрозий и развитие воспалительного процесса. Подобная реакция нервной системы может усиливать химическую реакцию между антигеном и антителом.

Для возникновения характерной клинической картины заболевания необязательно, чтобы разрешающим фактором был одноименный аллерген. После сенсibilизации кишечника специфическим дизентерийным токсином в дозах, недостаточных, чтобы вызвать гиперергическую реакцию, организм может оставаться клинически здоровым, но в состоянии латентной специфической сенсibilизации. Через известный, иногда продолжительный промежуток времени неспецифический аллерген или не-



дизентерийный микроб может сыграть роль разрешающего аллергического фактора и вызвать острое гиперергическое воспаление с типичной клинической картиной дизентерии. Таким образом, типичность картины заболевания, ее характерные клинические черты определяются первичным специфическим сенсibilизирующим фактором, а не разрешающим агентом.

Если рассматривать дизентерию как типичное инфекционно-аллергическое заболевание, можно легко объяснить ряд клинических и патологоанатомических фактов, которые никакого объяснения до сих пор не получили. Предлагаемая теория прежде всего позволяет объяснить патогенетический механизм возникновения диареи — основного клинического симптома дизентерии. Очень интересный фактический материал дали экспериментальные исследования А. Д. Адо, И. А. Массино и М. И. Ундрицова, которые показали, что «в механизме анафилактической контрактуры изолированного отрезка кишки кролика и морской свинки участвуют процессы освобождения ацетилхолина» (Ундрицов, 1952 : 192). «Состояние аллергии в организме животного существенно изменяет активность ферментов, управляющих обменом ацетилхолина в тканях, содержащих холинергические структуры. Мы видим также, что антигены включаются в регуляцию важнейших процессов, управляющих разрушением и синтезом ацетилхолина в этих тканях. Включение антигена в эти ферментативные процессы является, с нашей точки зрения, существенным звеном в определении механизма их прямого возбуждающего действия на холинергические структуры при сывороточной или бактериальной (брюшнотифозной или дизентерийной) аллергии. Вызывает ли это воздействие повреждение в данных структурах и данных ферментативных системах? Мы полагаем, что направление изменений активности холинергических ферментов в тканях при воздействии на них антигенов при аллергии указывает не на повреждение, а только на возбуждение их деятельности. Воздействие антигенов способствует проявлению возбуждающего действия ацетилхолина на эти структуры и реализует с его помощью и через его посредство возбуждение холинергических синапсов в изучавшихся нами органах. Антигены затормаживают разрушение и активизируют образование ацетилхолина в тканях. Последний возбуждает соответствующие органы к деятельности» (Адо, 1952 : 63).

М. И. Ундрицов изучал активность фермента холинацетилазы в тканях кишечника и других органах и тканях в различных стадиях развития сывороточной и дизентерийной аллергии у морских свинок. Как показали эти исследования, в тканях сенсibilизированных животных холинацетилаза более активна, чем в тканях нормальных животных. «Активность холинацетилазы возрастает по мере сенсibilизации животного организма. У животных, подготовленных однократной инъекцией нормальной лошадиной сыворотки или дизентерийными бактериями группы Флекснера, синтезируется в два-три раза более ацетилхолиноподобных веществ, чем в тканях нормальных животных. После троекратной сенсibilизирующей инъекции активность холинацетилазы по сравнению с нормальными тканями возрастает в 5—6 раз» (Ундрицов, 1952 : 193).

Как известно, ацетилхолин является медиатором, усиливающим перистальтику кишечника. Вполне естественно, что усиление его синтеза, а следовательно, и активности его у сенсibilизированных животных вызывает усиленную перистальтику кишечника. Интересно, что повышение ферментативного синтеза ацетилхолина у сенсibilизированных животных придает сокращениям кишечной стенки характер контрактур. Таким образом, аллергическая теория патогенеза дизентерии объясняет не только самое возникновение диареи, но и склонность к спастическим состояниям кишечной мускулатуры (тенезмы), характерную для дизентерии.

Рассмотрим теперь вопрос о колотропности дизентерийного токсина. Ретикуло-эндотелиальный аппарат стенки тонкого кишечника, где протекает процесс пищеварения, насыщен продуктами более или менее полного распада белковых и иных молекул, в изобилии проникающими через эндотелий слизистой оболочки и поступающими в кровяное русло и в ретикуло-эндотелий слизистой. Благодаря этому ретикуло-эндотелий тонкого кишечника находится в состоянии постоянной физиологической блокады. Совершенно иное состояние ретикуло-эндотелия слизистой толстого кишечника, где если в верхних отделах и имеются слабо выраженные процессы всасывания составных частей пищевых веществ, то на остальном протяжении толстого кишечника происходит главным образом всасывание воды. Ретикуло-эндотелий толстого кишечника не загружен, свободен, не блокирован. Что происходит, когда в кишечник поступают дизентерийные микробы и токсин? В тонком кишечнике токсин поступает только в общий круг кровообращения. Элементами ретикуло-эндотелия, уже загруженными нормальными продуктами пищеварения, он не захватывается, аллергизация токсином клеток ретикуло-эндотелиальной системы не может иметь места, а следовательно, гиперергический воспалительный процесс возникнуть здесь не может. Ретикуло-эндотелий толстого кишечника, напротив, свободен, и при заражении здесь происходит энергичное поглощение дизентерийного токсина, а при повторном действии того или иного аллергена вспыхивает специфическая гиперергическая реакция. Иногда при дизентерии поражается дистальный отдел тонкого кишечника. Это объясняется, конечно, менее полной пищеварительной блокадой этого отрезка, где, таким образом, создаются условия для поглощения дизентерийного аллергена, а значит, и для возникновения воспалительного процесса. Мне вспоминаются из моей практики случаи тяжелой дизентерии на фоне далеко зашедшей общей дистрофии, когда типичным язвенным дизентерийным процессом был поражен не только толстый и тонкий кишечник по всей длине, но и слизистая желудка. В этих случаях в изголодавшемся организме пуст был не только просвет пищеварительного тракта, но на всем его протяжении был «пуст», деблокирован ретикуло-эндотелий слизистой. Отсюда уникальная протяженность дизентерийного поражения кишечника. Такое же, по-видимому, объяснение находят описанные В. Г. Дубовским острые гастриты и гастроэнтериты дизентерийной этиологии. Отмечая, что диагностика таких форм очень трудна, он пишет: «Среди больных, госпитализированных с диагнозом острого гастрита и гастроэнтерита, в 45% случаев удалось доказать наличие острой дизентерии» (1955 : 634).

Мое объяснение колотропности дизентерийного токсина находится в полном соответствии с результатами работ о блокаде ретикуло-эндотелиальной системы, препятствующей развитию гиперергического воспаления. Состояние сосудистого эндотелия, большая или меньшая высота порога проницаемости его в том или ином органе или ткани определяют проникновение дизентерийного токсина (аллергена) из кровяного русла в ткань и специфическую сенсibilизацию данной ткани или органа. После этого тот же или другой аллерген вызывает гиперергическое воспаление, подобно тому как это происходит в толстом кишечнике. Этим можно объяснить случаи дизентерийных полиатритов, уретритов и т. п., совершенно необъяснимые с обычной точки зрения. Многочисленные твердо установленные факты, что дизентерия может быть вызвана сальмонеллой паратифа В или С, с моей точки зрения, объясняется тем, что после имевшей место ранее специфической сенсibilизации шигеллами, сальмонеллы сыграли роль разрешающего агента и вызвали типичную дизентерию. Бесспорные клинические факты показывают, что разрешающим агентом может оказаться химический или физический фактор — холод, травма,

физическое перенапряжение и т. п. Все эти причины повышают порог проницаемости эндотелия сосудов или эпителия слизистой кишечника и тем самым способствуют поступлению в элементы ретикуло-эндотелия разрешающей дозы аллергена. Такую же роль разрешающего фактора, по-видимому, играют простейшие и гельминты, которые, по мнению клиницистов (Космачевский, 1955; Митченко, 1955; Сеппи, 1963, и мн. др.), усугубляют тяжесть течения дизентерии.

Очень интересно, что начало развития характерного дизентерийного синдрома при кори (в случаях сочетания этих заболеваний) в 77% случаев совпадает с первыми днями коревого высыпания, т. е. с моментом, так сказать, аллергического максимума, когда морфология крови, изучение комплементарной энергии крови и фагоцитоза приносят доказательства повышенной чувствительности. С точки зрения обычных представлений, такое совпадение совершенно непостижимо, так как невозможно допустить, что шигеллы дизентерии в большинстве случаев попадают в организм заболевшего корью ребенка именно в момент появления высыпания, а не раньше и не позже. С моей точки зрения, это очень просто объясняется тем, что ребенок, заболевший корью, был раньше сенсibilизирован дизентерийным токсином, а вирус кори явился вторичным аллергеном. Такова же, видимо, причина возникновения дизентерийного синдрома при гриппе. Интересна характеристика этого синдрома в работе Реймана и соавторов, которые, приводя его различные названия (эпидемическая, вирусная диарея, эпидемический или вирусный гастроэнтерит, кишечный грипп), указывают, что он поражает только человека. Инкубационный период 1—3 дня. Специфическое лечение отсутствует (Reimann et al., 1945). Противодизентерийное лечение дает положительный результат.

Можно предположить, что и при так называемой амебной дизентерии, где при тщательных исследованиях в большинстве случаев обнаруживаются шигеллы, амобы играют только роль разрешающего фактора, а специфическая сенсibilизация обусловлена шигеллами. Вот почему Сванидзе (1959), пытаясь создать экспериментально-биологическую модель амебиаза на кроликах введением культуры амобы в кишечную петлю, не мог получить типичного острого процесса. Чтобы получить положительный результат, необходима была предварительная специфическая сенсibilизация дизентерийным антигеном.

Антиген Д. А. Цуверкалова (1961) — дизентерин — является разрешающим агентом у переболевших дизентерией, т. е. у специфически сенсibilизированных. Очень интересно, что, по данным ряда исследователей, проба с дизентерином чаще всего бывает положительной у больных дизентерией. Проба бывает наиболее интенсивной через 24 часа после введения антигена. Высокий процент положительных результатов у больных дизентерией позволяет рекомендовать ее для распознавания этого заболевания, особенно его стертых и субклинических форм (Стратонович и др., 1968). Антиген Д. А. Цуверкалова не что иное, как применение феномена Шварцмана для диагностики дизентерии — еще одно доказательство инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии.

Прямым доказательством аллергической природы дизентерии является то, что после перенесенной дизентерии приобретает состояние повышенной восприимчивости к ней. Наиболее авторитетные авторы указывают на непрочность и несовершенство иммунитета при дизентерии или даже вовсе его отрицают (Громашевский, Вайндрах, 1947; Ивашенцов и др., 1951; Елкин, 1953). Это подтверждается и экспериментальными исследованиями (Джикидзе, 1956, 1957, 1959). С точки зрения инфекционно-аллергической теории понятны отрицательные результаты применения вакцин, о чем будет речь дальше. Так как эти препараты представляют тела убитых бактерий или продукты, получаемые из них, то они при

введении в организм не только не могут обусловить состояние невосприимчивости, но, напротив, вызывают ту или иную степень специфической сенсibilизации либо являются разрешающим агентом.

В заключение коснусь вопросов инкубации и возникновения хронических форм дизентерии. Как показывают экспериментальные исследования (Thal, Brachney, 1954; Минервин и др., 1955, и мн. др.), для сенсibilизации различных органов самыми разнообразными токсинами требуется около 24 часов. Это в точности соответствует обычному сроку инкубации при дизентерии. Состояние специфической аллергии приводит иногда к тому, что повседневно действующие моменты (пищевые, микроклиматические факторы, инвазии, физические напряжения) бывают достаточными, чтобы обусловить перманентный разрешающий эффект у переболевшего острой дизентерией, и болезнь переходит в ациклическую форму.

Я резюмировал свою теорию в следующих положениях:

1. Дизентерия вызывается специфическими возбудителями (группа шигелл). Неспецифические микробы могут играть роль разрешающего фактора.

2. Дизентерия представляет собою типичное общее инфекционно-аллергическое заболевание с преимущественной локализацией в толстом кишечнике.

3. В основе патогенеза дизентерии лежит процесс общей и местной сенсibilизации токсинами шигелл; вторичным (разрешающим) фактором может быть как специфический аллерген, так и неспецифические факторы.

Прежде всего мне хочется сделать одно уточнение. В. М. Домрачев (1966 : 48) в своей интересной монографии пишет: «В. О. Мохнач (1957), исходя из концепций Санарелли и патофизиологического иммунитета А. Д. Адо, пришел к заключению, что дизентерия — типичное общее аллергическое инфекционное заболевание». Предлагая свою теорию патогенеза дизентерии, я исходил прежде всего из своих собственных клинических наблюдений и теоретических соображений, а также обширных клинических и экспериментальных данных специальной литературы, которые не оставляют сомнений в том, что никакого иммунитета при дизентерии нет, а есть только специфическая сенсibilизация, приводящая к аллергическому состоянию. Феномен Шварцмана—Санарелли, как и опыты А. Д. Адо, представляют только экспериментальные доказательства моей концепции патогенеза дизентерии, как я и указывал на это в своей статье. Какие концепции Шварцмана и Санарелли имеет в виду В. М. Домрачев, мне неясно, я говорю только об их открытиях. Кстати, как выше упомянуто, сам Шварцман считал, что открытый им феномен не анафилактической природы. Что же касается концепции патофизиологического иммунитета А. Д. Адо, который в эксперименте подошел к синтезу нервного и аллергического компонентов, то она также не имеет никакого отношения к инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии, но экспериментальные работы А. Д. Адо, И. Я. Массино и М. И. Ундріцова, на которые я ссылался, представляют блестящее подтверждение этой теории.

К глубокому сожалению, иногда даже крупные специалисты, излагая мою теорию, совершенно искажают ее суть, более того, лишают ее всякого содержания. Так, например, И. В. Сеппи (1963 : 57) пишет: «Еще более определенно высказывается В. О. Мохнач (1957). По его мнению, дизентерию следует трактовать как аллергическое заболевание. Аллергия обусловлена сенсibilизацией ретикулярных элементов слизистой оболочки кишечника. При этом речь идет именно о толстом кишечнике, в котором ретикуло-эндотелий не блокирован, как в тонком, продуктами

всасывания (отсюда „колотропность“ дизентерийного токсина). Клиническую картину заболевания автор представляет себе как гиперергическую воспалительную реакцию, при которой имеет место раздражение рецепторов стенки толстого кишечника с усилением химической реакции между антигеном и антителом». Как легко убедиться из сравнения этого изложения теории с тем, как это сформулировано мною (Мохнач, 1957), И. В. Сеппи приписывает мне трактовку дизентерии как туманного и неясного аллергического заболевания неопределенной, невыясненной этиологии. Сказать, что дизентерия представляет собой аллергическое заболевание — это значит почти ничего не сказать. А сущность моих представлений заключается именно в том, что аллергия, возникающая при дизентерии, является специфической, так как бактериальная дизентерия вызывается специфическими возбудителями группы шигелл (см. выше — выводы, пункт 1). Дизентерия представляет собою типичное о б щ е е инфекционно-аллергическое заболевание (см. пункт 2 выводов), а не только заболевание толстого кишечника, как приписывает мне И. В. Сеппи. В пункте 3 выводов я подчеркиваю, что в основе патогенеза дизентерии лежит процесс общей и местной сенсibilизации токсинами шигелл. В своем изложении моей и н ф е к ц и о н н о - аллергической теории патогенеза дизентерии И. В. Сеппи опускает понятие инфекции и даже ни разу не упоминает этого слова. Аллергия сама по себе, вне представлений об ее специфически дизентерийном характере, никак не может объяснить ни патогенеза, ни клиники дизентерии. Говорить, что я считаю дизентерию аллергическим заболеванием, а не инфекционно-аллергическим, значит, утверждать, что я считаю дизентерию аллергией без инфекции, а это совершенно то же, что приписывать мне веру в непорочное зачатие. Нельзя согласиться и с утверждением И. В. Сеппи, что «аллергическое состояние организма или понижение его сопротивляемости определяют возникновение и течение дизентерийной инфекции» (Сеппи, 1963 : 57). Никакое аллергическое состояние само по себе не может определить возникновения дизентерии: она определяется специфическим микробом — шигеллой. Состояние аллергии может только облегчить инфицирование организма, способствовать возникновению и развитию заболевания. Можно утверждать, не боясь никакого преувеличения, что вся история экспериментального и клинического изучения дизентерии представляет одно сплошное доказательство истинности инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии.

А. В. Григорьев, впервые описавший возбудителя дизентерии, вводил его морским свинкам, кроликам и котятam подкожно, внутривенно и в неповрежденную прямую кишку; таким путем получить заражение ему не удалось. Когда же он предварительно обрабатывал прямую кишку нашатырным спиртом, а затем вводил в кишку бульонную культуру микроба, возникало острое воспаление кишечника (Григорьев, 1894). Эти замечательные исследования показали, во-первых, на каких животных и каким способом можно создать экспериментальную модель дизентерии и, во-вторых, что эту модель можно было получить только после специальной предварительной обработки толстого кишечника. Шига (Shiga, 1898) заражением через рот получил у котенка и щенка слизистую диарею. Для предварительной обработки кишки он пользовался кртоновым маслом. Обработка слизистой кишечника нашатырным спиртом и кртоновым маслом вызывает химический ожог слизистой оболочки и реактивное воспаление более глубоких слоев со всеми вытекающими отсюда последствиями. И очень важно то, что при действии этих веществ, как и при всяком химическом ожоге, наблюдается снижение барьерной функции основного вещества соединительной ткани и общей сопротивляемости организма. Такое же повышение проницаемости соединительнотканевых

барьеров имеет место при недоедании, голодании, истощении, авитаминозах и т. д. Принято думать, что таким образом создается состояние «неспецифической сенсibilизации» организма, повышенной восприимчивости, т. е. готовности к инфекционным заболеваниям, в том числе к дизентерии. Полагают, что после такой неспецифической, общей сенсibilизации последующее действие дизентерийного микроба или токсина является разрешающим моментом, определяющим начало дизентерийного процесса.

Надо думать, однако, что дело обстоит не так. Состояние голодания и прочие неспецифические общие и местные воздействия, вызывающие снижение барьерной функции соединительной ткани, облегчают проникновение в организм специфического аллергена (дизентерийный микроб или токсин), который обуславливает состояние специфической сенсibilизации (аллергии) вслед за этим или спустя более или менее продолжительное время под разрешающим действием того же или иного, часто неспецифического аллергена возникает острое заболевание.

Очень интересны исследования Г. Н. Казаринова (1903), который получил заболевание, напоминающее дизентерию человека, путем заражения кролика бактериями Григорьева—Шига после нейтрализации желудочного сока, двухдневного голодания и внутривенного введения опийной настойки в количестве 1 г на 200 г веса.

Вайяр и Дюпте (Vaillard, Dopter, 1903) вводили подкожно кроликам дизентерийные бактерии и получали настоящую дизентерию с выделением дизентерийных бактерий из кишечника.

Дёрр (Doerg, 1906) путем внутривенного введения дизентерийного токсина вызывал у кроликов патологоанатомические поражения центральной нервной системы и кишечника, очень похожие на те, которые наблюдаются у человека. Дёрр считал, что поражения кишечника при дизентерии обуславливаются выделением токсина из крови в кишечную стенку, а не поступлением его из кишечника.

По данным А. М. Безредки (1925), дизентерийные бактерии, введенные под кожу, выделяют токсин, который проникает до кишечника, после чего туда попадают и сами бактерии.

Л. С. Бибинова (1932) на основании своих тщательных исследований считает, что первоначальное действие дизентерийного токсина нервно-сосудистое, а патологогистологические изменения в кишечнике получаются при воздействии как микробной культуры, так и токсина.

Очень интересные данные были получены Е. М. Голипевич в лаборатории П. Ф. Здродовского: после инъекции кроликам полного антигена дизентерии Флекснера и последующего введения толерантной дозы самих бактерий возникает поражение кишечника, характерное для дизентерии (Здродовский, 1950).

Ряд авторов описывает дизентерийный процесс у кроликов после парентерального введения дизентерийных бактерий, причем более тяжелое течение наблюдается после предварительного голодания животных (Хоменко, Гринберг, 1940; Горницкая, 1947; Колесников, 1952).

Очень легко заражаются дизентерией обезьяны. Это, возможно, объясняется их наибольшей филогенетической близостью к человеку. В зоопарках, зоологических садах и питомниках нередко наблюдаются спонтанные эпизоотии. Н. П. Сиротинин указывает, что клиническая картина дизентерии у обезьян напоминает дизентерию у человека в случаях его лабораторного заражения. Подобный случай описан Флекснером, у ассистента которого через 24 часа после заражения штаммом Флекснера появились диарея, боли в животе, стул со слизью и кровью (Flexner, 1900).

Очень интересные широкие исследования экспериментальных моделей дизентерийного процесса провел Н. Н. Сиротинин с сотрудниками на огромном числе самых разнообразных животных. Заражению были подвергнуты амебы, туфельки, гидры, дождевые черви, виноградные улитки, тараканы, рыбы, лягушки, черепахи, ужи, голуби, утята, цыплята, куры, индюшата, летучие мыши, ежи, поросята, кролики, мыши лабораторные, хлопковые крысы, морские свинки, суслики крапчатые, африканские хорьки, лиса, медвежонок, щенки, собаки, котята, обезьяны (Сиротинин, Бродская, 1959).

Эти уникальные по широте и тщательности исследования позволили авторам сделать ряд очень интересных выводов. Наилучшей моделью для изучения вопросов эпидемиологии, клиники и патогенеза дизентерии являются обезьяны. Из других видов животных наиболее подходящими для клинического воспроизведения дизентерийного процесса являются котята в возрасте 3—4 недель, которых заражают через рот. С моей точки зрения, очень интересен вывод авторов, что «для получения более выраженной симптоматики заболевания нужно использовать предварительную сенсibilизацию

животных, заражать кроликов и котят в возрасте 3—4 недель и истощенных, предварительно недоедавших. Сенсибилизация кроликов производилась за 14 дней до заражения в течение 3 или 10 дней живыми бактериями через рот или убитыми нагреванием подожжно.

Как видно из этого литературного обзора, все экспериментальные и клинические наблюдения подтверждают инфекционно-аллергическую теорию патогенеза дизентерии. В свою очередь все экспериментальные и клинические факты находят с ее помощью ясное и простое объяснение.

Насколько мне известно, единственную попытку экспериментального опровержения предложенной мною инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии представляет работа И. В. Шантаренко (1959). Этот автор приписывает мне утверждение о неизбежной сенсибилизации макроорганизма при любой форме его взаимодействия с возбудителем дизентерии. Такого категорического утверждения в моей статье нет, хотя возможно, что дело обстоит именно так. Конечно, в зависимости от разных условий, величины и силы специфического микробного воздействия, общей резистентности организма, т. е. состояния его неспецифической сенсибилизации, вызванной, например голоданием или другими причинами, результаты воздействия микроба на макроорганизм могут быть совершенно различными — от молниеносного холероподобного течения болезни до полного отсутствия клинической патологии. Вполне естественно, что и степень сенсибилизации макроорганизма может быть также совершенно различной.

По мнению В. М. Домрачева (1966 : 40), «изучение патогенеза и иммунитета при дизентерии затруднялось отсутствием экспериментальной модели». С таким утверждением нельзя согласиться, так как множество работ наших и зарубежных авторов убедительно показывает, что обезьяны, например, очень склонны к спонтанному заболеванию дизентерией Флекснера и Зонне. Они являются прекрасной экспериментальной моделью для изучения патогенеза дизентерии, так же, как кролики и котята. Но совершенно другой вопрос — изучение иммунитета при дизентерии. Здесь, напротив, нельзя не согласиться с В. М. Домрачевым. Экспериментальной модели для изучения иммунитета, действительно, нет, и найти такую модель невозможно по очень простой причине: шигеллы, куда бы они ни попадали — в организм человека или животных, никогда не создают иммунитета, невосприимчивости, а создают аллергию, предрасположение к заболеванию дизентерией. Вот почему, несмотря на огромные усилия экспериментаторов, иммунитета к дизентерии обнаружить не удастся.

Способность вырабатывать специфические антитела в наибольшей степени развита у высших теплокровных животных и особенно у человека. «Достаточно указать, что такие аллергические реакции, как поллинозы, сывороточная болезнь, контактные дерматиты, наблюдаются в полном объеме только у людей и совершенно не воспроизводятся у экспериментальных животных. Поэтому аллергию следует считать наиболее тонкой формой специфического реагирования высокодифференцированного организма человека. . . Аллергия — это один из видов реактивности прежде всего человека» (Адо, 1970 : 22). Примером получения аллергии у высших теплокровных животных служит экспериментальная аллергизация обезьян — животных, филогенетически наиболее близких человеку. Как показывают многочисленные исследования (Троицкий, Рубинштейн и др., 1953; Троицкий и др., 1953; Троицкий, 1956; Джикидзе, 1956, 1957, и др.), после экспериментальной дизентерии Зонне, например, «иммунитет» непродолжителен, малонапряжен и легко нарушается под влиянием неблагоприятных факторов. Кстати сказать, «иммунитет», который нарушается неблагоприятными факторами, это — аллергия, которая дает обострения процесса под влиянием разрешающих агентов.

Сравнительно небольшое число животных, восприимчивых к заражению шигеллами и дающих полноценную модель дизентерии, сходную с дизентерией человека, — это один из многочисленных примеров общего явления — устойчивости животных к инфекциям, которым легко подвержен человек (гонорея и многие другие заболевания). С другой стороны, существует много инфекционных заболеваний животных, которых не бывает у человека. Словом, как известно, есть медицина и есть ветеринария, а это вещи, конечно, разные.

Теперь зададим вопрос, что сказать о логике исследователя, который, получив у курицы несомненные доказательства существования антигонорройного иммунитета, который ей просто от природы присущ (вспомним, что температура тела у курицы  $41^{\circ}$ ), сделал бы на этом основании вывод, что гонококк создает и у человека постинфекционный иммунитет? Во всяком случае такое «открытие» не послужило бы утешением для человека, заразившегося гонореей в третий или четвертый раз. Глубоко ошибочный принцип, положенный в основу не только работы И. В. Шантаренко, но и работ многих других авторов, состоит в том, что в качестве экспериментальной модели дизентерии они берут животное, заведомо от природы иммунное, невосприимчивое к дизентерии, и с великим трудом, тончайшими серологическими методами доказывают эту истину, которая ни в каких доказательствах, конечно, не нуждается. «У зараженных бактериями Флекснера морских свинок выраженной клинической картины не наблюдалось» (Сиротинин, 1959 : 67). Причина совершенно очевидна: морская свинка с трудом заболевает дизентерией, по той же причине, почему она вовсе не заболевает и многими другими инфекциями человека. Заключать на этом основании, что человек также обладает какой-то степенью иммунитета, совершенно нелогично. Такой элементарный теоретический просчет приводит на практике к созданию бесконечного количества всяких сывороток и вакцин, которые приносят только вред, так как создают специфическую сенсibilизацию населения.

Полная научная несостоятельность такой «модели», как дизентерийный кератоконъюнктивит морской свинки, и то, что такие данные нельзя переносить на человека, — это не мое личное мнение. То же самое говорит по этому поводу В. М. Домрачев (1966). И. В. Шантаренко не получил экспериментального подтверждения роли специфической сенсibilизации в опытах на морских свинках. В конце своей статьи он ставит вопрос о том, насколько правомерно переносить данные, полученные при экспериментальном кератоконъюнктивите у морской свинки, на дизентерию человека, и решает этот вопрос в положительном смысле. В качестве доказательств он приводит общность этиологии, действие терапевтических средств и т. д. На мой взгляд, эти доказательства имеют такую же силу, как и факт гибели бактерий в чашке Петри под действием антимикробного препарата.

Нельзя не подчеркнуть, что результаты, полученные И. В. Шантаренко, находятся в полнейшем противоречии с данными многих других авторов. «Введение шигелл в кишечник ректальным путем не приводит к развитию дизентерийного колита без предварительной сенсibilизации. Таким сенсibilизирующим свойством обладает дизентерийный токсин. Е. М. Голиневич (1950) показала, что у кроликов, подготовленных внутривенным введением полного антигена, полученного из культуры Флекснера, при последующем введении самой культуры Флекснера воспроизводится экспериментальная дизентерия. . . П. А. Рубинштейн и А. Г. Скаврoнская (1950) вызывали патоморфологические изменения типа дизентерии у кроликов-сосунков только при сенсibilизации их дизентерийной культурой с последующим введением бактерий Флекснера в качестве решающего агента» (Домрачев, 1966 : 47—48). Аллергические факторы,



прибавляет В. М. Домрачев, по-видимому, играют большую роль в развитии постдизентерийных колитов. «Таким образом, патогенез дизентерии — сложный процесс, складывающийся из взаимосвязанных и взаимообусловленных компонентов: инфекционного, токсического, нервного и аллергического. Каждый из них. . . изучался в отрыве от других. В этом, как нам кажется, заключается основная причина отсутствия единства в теории патогенеза дизентерии» (там же : 53). Все четыре компонента, о которых говорит В. М. Домрачев, взаимосвязаны и взаимообусловлены в инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии, которая подтверждается множеством экспериментальных работ и которая объясняет патологоанатомическую и клиническую картину дизентерии так, как этого не может сделать никакая другая.

Одним из самых неясных и запутанных вопросов теории дизентерии является вопрос о так называемом иммунитете. Огромные усилия прилагаются для изучения этого «иммунитета», и каких только доказательств не ищут, чтобы убедиться в его существовании! Тем не менее все исследователи этой проблемы приходят к выводу что «иммунитет» при дизентерии кратковременный, вялый, слабый, малонапряженный, что антигенная и иммуногенная функция шигелл выражена слабо. Специальная литература полна таких характеристик и не имеет смысла дольше на этом останавливаться, так как это положение приобрело ясность аксиомы. Почему-то заранее постулируется существование иммунитета, хотя бы и близкого к нулю, и никак не хотят признать существование полноценной аллергии, хотя в пользу этой единственной альтернативы говорят эпидемиология, патогенез, клиника и эксперимент.

В связи с этим мне хочется высказать некоторые общие соображения. При любой инфекции специфический антиген проникает в организм и вызывает появление специфических антител, которые вступают во взаимодействие с антигеном. В результате этого взаимодействия в некоторых, к сожалению, немногочисленных случаях организм приобретает на более или менее продолжительный срок невосприимчивость к данному заболеванию, т. е. иммунитет (оспа, сыпной тиф и очень немногие другие заболевания). Гораздо чаще в результате реакции антиген—антитело организм сенсibilизируется к данной инфекции, приобретает состояние аллергии — повышенной восприимчивости к данному заболеванию (грипп, пневмония, риниты, ревматические полиартриты, тонзиллиты, туберкулез и очень многие другие заболевания). Бактериальная дизентерия — типичное инфекционно-аллергическое заболевание, не только, конечно, не создающее никакой невосприимчивости, но предрасполагающее к повторным заболеваниям.

Необходимо подчеркнуть, что именно клинические данные относительно возможности повторного заболевания определяют наличие или отсутствие невосприимчивости (иммунитета). Поэтому о каком бы то ни было иммунитете при бактериальной дизентерии не может быть и речи. Очень часто, однако, считается, что констатация специфических антител свидетельствует о наличии иммунитета. Специфические антитела, как сказано выше, связываясь с антигеном, могут создавать как иммунитет, так и аллергизацию организма в зависимости от характера заболевания. Очень интересна работа С. М. Пеккермана (1959), который, изучая прививочный иммунитет у обезьян, обнаружил у 97—100% животных антитела к бактериям Флекснера, которых не было у новорожденных животных. Т. С. Сильченко (1961) полагает, что в качестве защитных механизмов против шигелл у экспериментальных животных и, видимо, у человека специфические антитела не имеют большого значения. «Одной из причин этого, по-видимому, является слабая выраженность антигенной и иммуногенной функции шигелл» (Домрачев, 1966 : 57).

В связи с этим большой интерес представляет вопрос, повреждают ли шигеллы эпителий кишечника только своими токсинами или способны сами проникать в клетки эпителия кишечника и поселяться в них? При ранних вскрытиях погибших от дизентерии Лоренцен (Lorentzen, 1923) находил в наружных слоях слизистой оболочки толстой кишки бактерий, похожих на дизентерийные. В двух случаях у погибших в самом начале болезни бактерии находились «также в поверхностном эпителии»; Пьеро и др. (Piéchaud et al., 1958) обнаружили шигелл дизентерии Бойда, Флекнера, Зонне внутри эпителиальных клеток при гистологическом изучении глаз морских свинок, больных дизентерийным кератоконъюнктивитом. Внутриклеточное паразитирование было затем подтверждено другими авторами (Watkins, 1960; Левенбук, Андреева, 1962; Войно-Ясенецкий, 1963; La Brec et al., 1964, Formal et al., 1966).

И. С. Левенбук и З. М. Андреева (1962), применяя оригинальную методику, обнаружили шигелл внутри эпителиальных клеток у морских свинок, пораженных дизентерийным кератоконъюнктивитом и дизентерийным циститом, на срезах кишок обезьян, погибших от дизентерии, и, что очень интересно, в эпителии стенки толстых кишок ребенка, погибшего от дизентерии. Венгерские ученые (Bakács, Rácz, Rédei и Tenner) также обнаружили способность шигелл к факультативному внутриклеточному паразитированию при исследовании эпителиальных клеток кишечника больных, умерших от дизентерии (Надьлучкаи, 1970).

Механизм внедрения шигелл в клетки, размножение микробов и гибель клетки изучил в культурах ткани В. И. Бахуташвили (1969). Его исследования показали, что все виды вирулентных шигелл (81 штамм), кишечная палочка и убитые нагреванием микробы неспособны проникать в клетки культуры ткани. В то же время, например, кишечная палочка *E. coli*-0124 — возбудитель коли-инфекции, так же как и вирулентные шигеллы, проникала и размножалась в клетках культуры. Описанные взаимоотношения между эпителиальными клетками и шигеллами распространяются на все их виды, и, по мнению Е. Д. Равич-Биргер, свидетельствуют о патогенности шигелл.

Открытие внутриклеточного паразитизма шигелл произвело очень большое впечатление. М. В. Войно-Ясенецкий так оценил значение этого открытия: «приспособленность шигелл к внутриэпителиальному паразитированию следует считать наиболее важным (если не решающим) фактором патогенеза дизентерийной инфекции» (Войно-Ясенецкий, 1963 : 59). И. В. Сеппи (1969б) также считает важным достижением последних лет открытие способности вирулентных шигелл к внутриклеточному паразитированию. Этот автор считает, что механизмы взаимодействия возбудителя с клеткой объясняют многое и, прежде всего, адаптацию шигелл к эпителиальным клеткам слизистой оболочки толстой кишки и связанную с этим фиксацию возбудителя в первичном очаге инфекции.

Не отрицая того, что открытие внутриклеточного паразитирования шигелл может объяснить некоторые второстепенные моменты в патогенезе дизентерии, например очаговость поражения слизистой оболочки, нельзя согласиться с тем, что внутриклеточное паразитирование является решающим фактором патогенеза, как об этом говорит М. В. Войно-Ясенецкий. Адаптация шигелл к клеткам эпителия толстой кишки не может объяснить фиксацию в ней возбудителя. Это — тавтологическое утверждение, так как адаптация к клеткам именно этого отдела кишечника сама нуждается в объяснении. Это объяснение заключается согласно инфекционно-аллергической теории в том, что клеточные элементы толстого кишечника находятся в состоянии некоторого «пищеварительного вакуума» и этот вакуум может легко заполняться не только токсинами шигелл, но и самими шигеллами. Это, возможно, объясняется просто тем,

что многочисленные протеолитические ферменты клеток тонкого кишечника переваривают клетки шигелл, чего не может быть в клетках стенки толстого кишечника. Замечу, что проникновение шигелл с их токсинами в клетки ничего не меняет в механизме патогенеза дизентерии, как он трактуется инфекционно-аллергической теорией. Кроме того, проникновение патогенных шигелл в клетки вовсе не мешает поступлению в них экзотоксинов тех шигелл, которые не успели проникнуть внутрь клеток. Так или иначе несомненный факт проникновения шигелл с их токсинами в клетки с последующим разрушением клеток, распадом микробов-возбудителей и переходом в фазу токсинемии является прекрасным экспериментальным подтверждением инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии.

Наличие при дизентерии токсинемии, которая играет важную патогенетическую роль по этой теории, находит свое подтверждение и в свете новых исследований. Вот что говорит по этому поводу такой авторитетный исследователь, как Е. Д. Равич-Биргер (1969 : 27): «... нельзя пренебрегать и теми формами заболевания, при которых наблюдается общий токсический синдром, иногда резко выраженный. Работы Е. Д. Петрова и наши с З. М. Андреевой показали, что соматический антиген (или эндотоксин) шигелл можно обнаружить у больных в сыворотке крови, слюне, моче. Можно считать доказанным фактом циркуляцию антигенов в организме больного при дизентерии, что очень демонстративно показали на микробах с радиоактивной меткой Н. Н. Сиротинин и Е. А. Бродская».

Дальше Е. Д. Равич-Биргер делает неуверенное предположение: «По-видимому, должен быть иммунологический ответ на токсический компонент микробной клетки и нельзя исключить формирование антиэндотоксического иммунитета при дизентерии. Однако следует правильно оценить его значение и уровень при разных формах заболевания. Уместно остановиться на особенностях антиэндотоксического иммунитета: известно, что требуется длительная многократная иммунизация полным антигеном, чтобы получить иммунитет, равный тому, который вызывает вакцинация убитыми микробами (и который, добавлю от себя, находится на чрезвычайно низком уровне: эти мучительные старания, дающие такой ничтожный результат — лучшее доказательство аллергической природы заболевания, — В. М.). ... Другие показатели гуморального иммунитета при дизентерии — содержание агглютининов, преципитинов, фагоцитарная активность и бактерицидные свойства — также не достигают высокого уровня. Изучение этих показателей у здоровых людей, больных дизентерией в острой стадии и реконвалесцентов после дизентерии (в период пребывания в больнице) показало вялое нарастание антител. Уровень агглютининов и преципитинов нарастает при заболевании дизентерией очень слабо и даже в период реконвалесценции не достигает той высоты, которая наблюдается, например, при тифе».

Интересно, что две формы защитного ответа — бактерицидность сыворотки и фагоцитоз по отношению к возбудителю, которые могут носить неспецифический и специфический характер, — в течение заболеваемости дизентерией не стимулируются вовсе» (Равич-Биргер, 1969 : 28—29).

Итак, по свидетельству такого авторитетного ученого, проблема общего постинфекционного иммунитета, местного иммунитета, антиэндотоксического иммунитета не изучена. Однако это не мешает Е. Д. Равич-Биргер говорить о неизвестных вещах как об известных и заявить, что «иммунитет после дизентерии состоит из сочетания обеих форм невосприимчивости — местной и общей» (Равич-Биргер, 1969 : 30).

Я согласен с Е. Д. Равич-Биргер, что никак нельзя игнорировать твердо установленных фактов — ни тех, о которых говорится в ее сообщении, ни тех, которые приводят многочисленные другие авторы. И все

эти факты однозначно свидетельствуют о том, что ни о каких видах иммунитета (невосприимчивости) при дизентерии не может быть и речи. Ссылаться на неизученность вопроса о продолжительности воображаемого иммунитета при дизентерии нельзя. Проблема изучена настолько хорошо теоретически и настолько широко и обстоятельно клинически, что вопрос о невосприимчивости решается в настоящее время однозначно в пользу ее отсутствия. Клиника очень быстро, точно и ясно установила иммунитет при оспе, кори, сыпном тифе и т. п. Почему же нужны какие-то особые тонкие серологические, иммунологические, биохимические и т. п. методы исследования, чтобы доказать то, что входит только в компетенцию клиницистов? Сколько бы страсти, энергии и труда ни вкладывали теоретики в свою работу, пытаясь отыскать признаки невосприимчивости после перенесенной дизентерии, клиника и эпидемиология их нигде и ни в чем не обнаруживают.

В моей статье об этиологии и патогенезе бактериальной дизентерии, опубликованной в 1957 г., в настоящее время не приходится менять ни одного слова. Следует подчеркнуть только, что состояние «общей сенсibilизации» (голодание, истощение) облегчает возникновение специфической сенсibilизации благодаря снижению барьерной функции соединительной ткани. Все исследования за истекшие 15 лет, поскольку они сообщают о фактах, относящихся к проблеме патогенеза дизентерии, приводят все новые и новые интересные и важные доказательства в пользу инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии.

В мою задачу не входит дать здесь подробное описание патоморфологических изменений пищеварительного тракта при дизентерии, клинической картины острой, затяжной и хронической дизентерии, постдизентерийных состояний, постдизентерийных колитов, рецидивов, значения и роли различных методов лечения в формировании всей этой крайне разнообразной патологии. Эти патологические состояния сами по себе являются наиболее убедительным доказательством инфекционно-аллергической природы дизентерии. Разве возможны подобные состояния после оспы, сыпного тифа, кори? При таких заболеваниях, создающих настоящий иммунитет, больные даже без всякого лечения либо умирают, либо выздоравливают. Совсем не то при дизентерии. За исключением детей (которые дают еще большую смертность от дизентерии, особенно в странах третьего мира), от дизентерии умирают редко, но очень часто после перенесенной дизентерии больные не выздоравливают, а в течение длительного времени, иногда в течение всей жизни, никак не могут расстаться с болезнью, несмотря на огромное количество различных лекарственных препаратов и множество методов лечения. Как это ни печально и ни парадоксально, очень часто многие из этих препаратов и методов, как видно из современной специальной литературы и как увидим в следующей главе, не только поддерживают эту патологию, но являются непосредственной причиной возникновения и развития некоторых ее форм.

## Глава XXII

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДИЗЕНТЕРИИ.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ИОДИНОЛА ПРИ ДИЗЕНТЕРИИ

Как и при всяком другом инфекционном заболевании, важнейшей причиной, основным фактором, определяющим этиологию, патогенез, клинику, словом, все проявления дизентерии, является ее возбудитель — шигелла. Все остальное является второстепенным. Наш организм беспомощен в борьбе с шигеллами, никаких эффективных «саногенетических

механизмов» для борьбы с дизентерией природа ему не дала. Поэтому не может быть никакого сомнения в том, что все наши усилия должны быть направлены прежде всего на уничтожение возбудителя заболевания.

Современные методы лечения, применяемые при дизентерии, насчитывают, как известно, множество антимикробных, симптоматических и других препаратов, массу разнообразных их сочетаний, очень много всевозможных схем лечения. Однако результаты применения всех этих лечебных и профилактических средств неутешительны. Правда, смертность среди взрослых значительно снизилась, зато резко повысилось число больных хронической рецидивирующей формой дизентерии, всевозможными постдизентерийными состояниями, колитами и т. п., которые, если говорить откровенно, представляют ту или иную форму недолеченной дизентерии. Подобного рода переход острого патологического процесса в хроническую форму наблюдается в нашу антибиотическую эру и при некоторых других заболеваниях, например при пневмонии. После перенесенной дизентерии, как показывает клиника, наблюдается предрасположение организма к повторным заболеваниям дизентерией, т. е. организм переходит в состояние специфической и общей сенсibilизации, постоянной готовности к заболеванию. Это крайне неблагоприятное обстоятельство, а также малая эффективность антибиотиков и сульфаниламидов, сенсibilизирующие свойства вакцин, отсутствие до последнего времени рациональной, научно обоснованной теории патогенеза дизентерии и действенных средств лечения создали ту очень тяжелую ситуацию, свидетелями которой мы сейчас являемся. В итоге заболеваемость дизентерией в СССР и во многих других странах не проявляет никакой тенденции к снижению, скорее наоборот. «Этот факт... указывает на несоответствие между основными задачами лечения больных дизентерией и теми не критически высокими оценками эффективности различных терапевтических средств и схем, которые имеются в специальной литературе» (Сеппи, 1969а).

Рассмотрим вкратце важнейшие группы антимикробных лекарственных препаратов и некоторых других средств и методов лечения, применяемых при дизентерии в настоящее время.

С появлением первых сульфаниламидов, когда их применение при дизентерии давало положительные результаты, казалось, что в борьбе с дизентерией получено эффективное оружие. В дальнейшем, однако, в связи с быстрым повсеместным распространением сульфаниламидорезистентных шигелл эффективность этих препаратов стала быстро снижаться. Так как арсенал противодизентерийных средств очень небогат, то и сейчас некоторые из сульфаниламидов считают возможным применять. К ним относятся норсульфазол или сульфатиазол, этазол, сульфадимезин, фталазол, сульгин, сульфапиродазин, сульфапиродаксин, дисульформин, фтазин, малазин. Сульфаниламиды обладают целым рядом нежелательных свойств. Они действуют на центральную нервную систему, вызывают рвоту, повышение температуры, аллергические реакции, агранулоцитоз, снижают антагонистическую и витаминообразующую функцию микрофлоры кишечника. Чуть не в половине случаев у леченных сульфаниламидами развивается дисбактериоз с обильным ростом неистребимого *Proteus vulgaris*. После применения сульфаниламидов в мочевыводящих путях выпадают кристаллы солей, приводящие к гематурии, олигурии и анурии, которые приводят к летальным исходам. Сульфаниламиды вызывают обеднение организма никотиновой кислотой, чем объясняется, возможно, их угнетающее действие на клетки.

Остановлюсь подробнее на аллергических реакциях, которые имеют особенно важное значение при сульфаниламидотерапии дизентерии как инфекционно-аллергического заболевания. Согласно современным пред-

ставлениям, простые химические соединения могут приобретать свойства, которыми обладают антигенные комплексы сложной структуры, и вызывать образование специфических антител. Такими простыми по структуре соединениями являются и сульфаниламиды: эти препараты вызывают множество клинических проявлений аллергии местной и общей (аллергический экзематозный дерматит, крапивница, экзантематозные высыпания, эксфолиативный дерматит и многие другие, вплоть до сывороточного синдрома и шока). Если исходить из инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии, а все факты подтверждают ее, — дополнительная сенсibilизация уже сенсibilизированного шигеллами организма может только ухудшить положение, что, очевидно, и имеет место в действительности.

Как и все вообще патогенные микроорганизмы, шигеллы, как упоминалось выше, быстро приобретают устойчивость по отношению к сульфаниламидам. В качестве примера приведу популярный фталазол. «По данным Д. Г. Кудлай (1954), в период 1933—1941 гг. большинство дизентерийных штаммов были чувствительны к фталазолу в разведении 1 : 8000, но в последующие годы чувствительность быстро снижалась и уже в 1946 г. бактерии дизентерии давали рост в разведении препарата 1 : 200. В 1946—1947 гг. было обнаружено 63.7% устойчивых к сульфаниламидам культур, а в 1950 г. — 97.8% (Либов, 1952). В настоящее время резистентность к такому препарату, как фталазол и другие, достигает 100%» (Домрачев, 1966 : 163). О том, с какой быстротой нарастают резистентные к шигеллам штаммы микробов, говорит такой пример. После того как в Японии при дизентерии начали применять антибиотики, болезнь быстро пошла на убыль и к 1957 г. почти исчезла. Однако начиная с этого же 1957 г. число больных дизентерией стало прогрессивно и быстро нарастать, а сульфаниламиды и антибиотики лечили их очень плохо. Статистика показала, что если в 1955 г. из 5327 культур возбудителя дизентерии только одна была устойчива к различным сульфаниламидам и антибиотикам, то в 1957 г. их было 37 на 4837, а в 1960 г. — уже 308 на 3386 культур, т. е. число устойчивых штаммов увеличилось за пять лет в 500 раз. В устойчивых микробах была обнаружена эписома РТФ — структура, состоящая из ДНК, которая способна мгновенно транспортировать свойства устойчивого микроба к чувствительным клеткам, например от устойчивой кишечной палочки к дизентерийной (Земсков, 1974). Принимая во внимание все сказанное и, главное, полную клиническую неэффективность сульфаниламидов, можно предвидеть в самом недалеком будущем «клиническую смерть» сульфаниламидотерапии.

Почти все, что сказано выше о сульфаниламидах, относится и к антибиотикам. Применение антибиотиков, как и сульфаниламидов (в течение 28 лет!) не сказалось на уровне заболеваемости дизентерией. Надежды на их стерилизующее действие не оправдались, быстрого освобождения от возбудителя с помощью антибиотиков получить нельзя. Антибиотики при инфекционных диареях приводят даже к удлинению срока бактериовыделения в период реконвалесценции (Ramsay, 1968). «Следует отметить, что нерациональное применение антибактериальных средств, в частности многократные курсы лечения антибиотиками широкого спектра действия, не только не улучшило клинических результатов лечения, но и ухудшило их, прежде всего за счет учащения случаев возникновения аллергических, параллергических, дисбиocenотических и иных патологических состояний» (Сеппи, 1969а : 13).

Так как главным методом лечения больных дизентерией в настоящее время является антибиотикотерапия, антибиотики несут полную ответственность и за ухудшение в последнее время результатов «бактериологического выздоровления», которое констатируют клиницисты (Воротын-

цева, 1966 и др.). «В 1966 г. возросло число больных, повторно выделявших возбудитель, при снижении количества детей с ранним освобождением от микроба. В то время как в 1958 г. у большинства больных после 8 дней болезни уже не удавалось выделить дизентерийной палочки, в 1966 г. только 11% больных освободилось от микроба в эти сроки, а в 21% случаев очищение от возбудителя наступило после 30-го дня заболевания» (Гусарская, 1968 : 132—133).

И. Л. Гусарская в том же докладе приводит интересные данные о так называемых здоровых бактерионосителях. «Изучение клинической микросимптоматики и иммунологических показателей у 180 детей, направленных в стационар с диагнозом „здоровый бактерионоситель дизентерийной палочки Зонне“, в 88.9% случаев позволило установить наличие легких форм заболевания». При этом представлялось возможным 63.8% из них квалифицировать как реконвалесцентов острой дизентерии, а остальные 36.2% — как больных латентной формой острой дизентерии с острыми воспалительными изменениями слизистой оболочки кишечника (Гусарская, 1968).

Нужно сказать, что современные средства лечения, применяемые при дизентерии, особенно антибиотики и сульфаниламиды, многие авторы совершенно несправедливо обвиняют в том, что после их применения не только не создается стойкого иммунитета, но возникают инфекционная и лекарственная аллергия, состояние высокой специфической сенсибилизации, всяческой иммунопатологии и т. п. (Сеппи, 1969б, и мн. др.). Антибиотики, конечно, не создают ни иммунитета, ни аллергии при дизентерии. Клинические «данные свидетельствуют об алергизации организма больных острой дизентерией, вызванной специфическим патологическим процессом и не зависящей от проводимого лечения» (Климов, Рязанова, 1971 : 147).

На антибиотиках лежит, конечно, много тяжких грехов, но в этих они неповинны. Никакие самые совершенные лекарственные средства никогда не смогут создать иммунитета при дизентерии, потому что дизентерия есть инфекционно-аллергическое заболевание. Функция дизентерийного аллергена — вызывать в результате реакции антиген—антитело состояние сенсибилизации. Все, что можно требовать от идеального противодизентерийного средства, это уничтожение инфекта — шигеллы, носителя аллергена. Чтобы после перенесенной дизентерии возникло состояние иммунитета, невосприимчивости к этой инфекции, для этого надо сделать совершенно невозможную вещь — радикально изменить природу дизентерийного антигена, т. е. превратить аллерген в свою противоположность — в иммуноген, иными словами, придать дизентерийному антигену свойства, скажем, оспенного или сыпнотифозного антигена. Этого, конечно, нельзя требовать ни от одного, самого совершенного лекарственного препарата. Инфекционно-аллергическая теория патогенеза дизентерии исключает такую постановку вопроса по отношению не только к дизентерии, но и к любому инфекционно-аллергическому заболеванию, например гриппу. Иммунитет или сенсибилизация зараженного организма — это функция антигена микроба, свойств которого ни один лекарственный препарат изменить не может. Как показывает почти тридцатилетний клинический опыт применения при дизентерии антибиотиков, они не могли осуществить такого превращения даже в самом начале антибиотической эры, когда еще не было и речи об устойчивых штаммах шигелл. Тем более этого нельзя ожидать сейчас, когда антибиотики в большинстве случаев не обнаруживают даже бактериостатического эффекта.

Быстро прогрессирующее снижение бактериостатического действия антибиотиков (как и сульфаниламидов) объясняется ростом и широким распространением устойчивых к их действию возбудителей дизентерии.

Многочисленными экспериментами уже давно доказана возможность многократного понижения чувствительности шигелл к антибиотикам. В виде примера приведем данные В. Н. Космодамианского с соавторами (1958), полученные при пассировании дизентерийных бактерий на жидких средах с возрастающими концентрациями антибиотиков:

Пассаж	Синтомицин	Левомицетин	Биомицин	Стрептомицин
10—15-й	63—256	60—70	26—50	768—2048
	25—101	24—28	6—30	170—455
20—30-й	1024—1536	360—1050	26—120	640—49162
	409—514	140—420	70—210	355—8192

Примечание. Числитель означает максимально переносимую дозу (в мкг/мл), знаменатель — кратность повышения устойчивости.

Яманака при совместном культивировании чувствительных и резистентных шигелл уже через час констатировал превращение чувствительного штамма в резистентный, причем приобретенная устойчивость сохранялась при пересевах (Яманака, 1960). К. К. Медне показала в эксперименте, что патогенные микроорганизмы приобретали устойчивость к антибиотикам в инфицированном организме даже в тех случаях, когда соответствующих препаратов не применяли (Медне, 1955).

Быстрое повышение резистентности шигелл ко всем антибиотикам и сульфаниламидам приводит к тому, что уже через 4—5 лет после введения очередного препарата в широкую практику эффективность антибиотика бывает так низка, что применение его становится нерациональным. Некоторые исследователи (Богданов, 1956) считают, например, что после того как количество устойчивых шигелл к синтомицину порядка 200 мкг/мл и выше достигнет 50—60% выделяемых у больных возбудителей, препарат следует исключить из лечебной практики. Когда стало ясно, что сульфаниламидо- и антибиотикотерапия при дизентерии становится все менее эффективными, стали искать какой-нибудь выход из создавшегося положения. Причину безуспешности терапии, помимо резистентности шигелл, видели в том, что сульфаниламиды и антибиотики обладают не бактерицидным, а бактериостатическим действием: «Поскольку этиотропным препаратам приписывается исключительно бактериостатическое действие и предполагается, что уничтожение возбудителя является задачей бактерицидных веществ организма, можно считать, что безуспешность современного антибактериального лечения объясняется слабостью защитной реакции организма. . . С целью усиления лечебного эффекта следует. . . химиотерапию комбинировать с иммунотерапией» (Шерень, 1959 : 111).

Различные виды иммунотерапии, в особенности вакцинотерапии, до сих пор, к глубокому сожалению, занимают видное место в лечении больных дизентерией. В. М. Домрачев (1966 : 192) называет, например, «большим событием в истории лечения больных дизентерией. . . метод терапии спиртовой вакциной, предложенный В. А. Чернохвостовым». Еще в марте 1957 г. такой выдающийся клиницист, как А. Ф. Билибин, в своем докладе на Всесоюзной конференции по борьбе с дизентерией, излагая принципы терапии дизентерии, говорил, что для лечения хронической дизентерии антигенные препараты (вакцина В. А. Чернохвостова, иммуноген В. А. Троицкого и колиантифагин Ф. Г. Бернгофа) приобретают все большее значение. А. Ф. Билибин положительно отзывался о вакцине В. А. Чернохвостова и, сожалея о том, что она не получила широкого распространения, объясняет это трудностями «внедрения» препарата в жизнь. Иммуноген В. Л. Троицкого, по мнению А. Ф. Билибина, «относится к исключительно эффективным препаратам, причем по своим лечеб-



ным, а не профилактическим свойствам» (1958 : 15). Однако «этот препарат, как и всякий другой, возникший не из данных клиники, не мог удержаться в практике, и вряд ли кто-нибудь из клиницистов будет его защищать» (там же). И все же колиантифагин Ф. Г. Бернгофа сам А. Ф. Билибин рекомендовал для широкого клинического применения.

Иммуноген не потому не мог удержаться в лечебной практике, что он возник не из данных клиники, а потому, что он оказался совершенно неэффективным лечебным средством. Ведь неосальварсан, пенициллин, прививки против оспы, бешенства, дифтерии возникли не из данных клиники, но удерживаются в медицинской практике. Эти препараты и методы лечения, как и некоторые другие, возникли не из данных, а из потребностей клиники, но созданы они вне клиники. Задача клиницистов не в том, чтобы создавать новые препараты. Их очень важная, высоко ответственная и творческая задача заключается в строгой беспристрастной квалифицированной клинической проверке и оценке нового препарата.

«Более детальное обследование (К. К. Буренкова) показало, что через две недели после выписки из стационара после перенесенной дизентерии больные в 50% случаев реагируют на введение им дизентерийного антигена (вакцины, иммуногены): у них отмечается очаговая реакция в виде поноса со слизью и схваткообразные боли в животе. Через 2—4 месяца после выписки из стационара аналогичная реакция отмечена в 25% случаев. Все это говорит о том, что половина лиц, которых мы считаем здоровыми, пребывают в состоянии повышенной чувствительности к специфическому раздражителю: иными словами, в любой момент в пределах до четырех месяцев у них могут иметь место обострения, рецидивы и, конечно, реинфекция» (Билибин, 1958 : 10). Как видно из этой цитаты, А. Ф. Билибин считает, что переболевший дизентерией находится в состоянии повышенной чувствительности к специфическому раздражителю, т. е. дизентерия есть, как я это и утверждаю, инфекционно-аллергическое заболевание, но состояние специфической аллергии у недолеченного человека сохраняется не 4 месяца, а всю жизнь. Препараты, которые вызывают обострения дизентерийного процесса (вакцины, иммуногены), нельзя считать эффективными лечебными средствами. Это не только нелогично, но опровергается как клиникой, так и экспериментом.

Ян Хен-ман (1958) установил, что применение вакцины вызывает как местную, так и общую реакцию — болезненные инфильтраты, учащение стула, боли в животе, повышение температуры. По данным Л. С. Корецкой и Д. М. Хашимова (1952), в группе больных (29 чел.) улучшение наблюдалось только у 8, а у 20 вакцинотерапия лечебного действия не оказала. Авторы рекомендуют в случае неудачи отдаленную — от 3 недель до 19 месяцев (?! — В. М.) — ревакцинацию, которая, по их данным, также не всегда бывает эффективной. Некоторые авторы (Домрачев, 1966, и др.) получили несколько лучшие результаты при сочетании вакцинотерапии с антибиотикотерапией.

В полном соответствии с клиническими наблюдениями находятся экспериментальные исследования Э. К. Джикидзе и мн. др. «Как указано нами раньше, введение убитых вакцин или химических антигенов у обезьян-бактерионосителей вызывает часто местную очаговую реакцию и обострение латентно протекающего дизентерийного процесса. Наши наблюдения, как нам кажется, находятся в полном соответствии с опытами П. Л. Рубинштейна и А. Г. Скавронской (1950), которым удавалось воспроизвести патоморфологическую картину дизентерии у кроликов — животных, естественно невосприимчивых к дизентерийной инфекции, при условии предварительной сенсibilизации специфическими антигенами. Таким образом, было показано значение аллергии, как фактора, снижающего устойчивость животного (кролика) к дизентерийной инфекции.

В нашем опыте суперинфекция явилась фактором, вызывающим у обезьян-носителей аллергическую реакцию» (Джикидзе, 1957 : 58).

Из всего этого следует, что иммунотерапия при дизентерии теоретически не обоснована и практически противопоказана, так как может только обострять и осложнять течение болезни, поскольку организм и без того сенсibilизирован специфическим аллергеном.

Большой интерес представляют широкие эпидемиологические наблюдения ряда авторов по изучению эффективности спиртовой дизентерийной вакцины Чернохвостова, выполненные под общим методическим руководством Института им. Гамалеи АМН СССР и по разработанной институтом единой методике. Всего было взято под наблюдение в разных городах 34 194 чел., из них 18 132 привитых и 16 062 непривитых. Авторы, полагая, что эпидемиологическая оценка эффективности препарата является наиболее достоверной, если она подтверждена данными бактериологических, клинических и иммунобиологических исследований, изучали реакции агглютинации и определяли опсоно-фагоцитарные показатели и превентивную активность сывороток привитых. Исследования показали некоторое нарастание титра агглютининов у привитых и заметное нарастание превентивной активности сыворотки крови. Опсоно-фагоцитарная реакция, получившая широкое признание как метод определения иммунитета при ряде заболеваний, свидетельствовала о чрезвычайно малой иммунологической активности спиртовой дизентерийной вакцины. После вакцинации нарастание показателей опсоно-фагоцитарной реакции было весьма незначительным, а в отдельных случаях наблюдалось даже их уменьшение (27.7—12.8).

«Что касается общей эпидемиологической эффективности спиртовой вакцины против дизентерии, то, как видно из суммированных материалов, она оказалась отрицательной: из 18 132 привитых в течение 5 месяцев наблюдения заболел дизентерией 71 чел. (0.39%), среди 16 062 непривитых в тот же период заболело 46 чел. (0.28%). Таким образом, число заболевших дизентерией в группе привитых оказалось в 1.4 раза выше, чем у непривитых. Аналогичные соотношения были выявлены при учете суммарной заболеваемости (дизентерия и энтериты): если из 18 132 привитых с симптомокомплексом кишечных расстройств заболело 142 (0.78%), то из 16 062 непривитых заболело 104 чел. (0.64%). Заболевания протекали с одинаковой степенью тяжести. При изучении эпидемиологической эффективности спиртовой вакцины в местах с различными климатическими условиями (с жарким климатом и в средней полосе) выявлено полное отсутствие какой-либо эффективности этого препарата. На этом основании мы не считаем возможным рекомендовать эту вакцину в качестве средства специфической профилактики дизентерии» (Болдырев и др., 1959 : 6).

Многочисленные работы других авторов (Тер-Карапетян, 1959; Шубик, 1959; Джикидзе, 1959, и мн. др.) подтверждают полную неэффективность дизентерийных вакцин. Тер-Карапетян произвел очень широкие исследования (56 574 чел.) эпидемиологической эффективности поливакцины ИЭМ им. Гамалеи, тетравакцины, поливакцины НИИСИ и дизентерийных таблеток в районах, характеризовавшихся высокой заболеваемостью брюшным тифом и дизентерией. По его данным, «эффективность поливакцины ИЭМ и тетравакцины в отношении дизентерии очень низкая, а у поливакцины НИИСИ и дизентерийных таблеток она практически отсутствовала. Выявленная нами незначительная и очень кратковременная эффективность всех примененных в отношении дизентерии препаратов заставляет поставить вопрос об изъятии дизентерийных компонентов из ассоциированных корпускулярных и химических вакцин и прекращении вакцинации против этой инфекции до тех пор, пока не будут

получены препараты, эффективность которых удастся доказать с полной убедительностью» (Тер-Карапетян, 1959 : 15, 18—19).

Изучение отдаленных результатов применения вакцин (гретой моно-вакцины дизентерии Флекснера и спиртовой Шига—Флекснера дива-кцины Чернохвостова) показало, что ни один из этих методов не предупреждает бациллоносительства и что относительно большее количество положительных отдаленных результатов падает на группу больных, не получавших вакцин, а леченных сульфаниламидами (Соловцова, 1952).

Такие же результаты получены при изучении экспериментальной дизентерии на добровольцах (Shaughnessy et al., 1946). Из 25 чел., вакцинированных гретой вакциной и затем зараженных бациллярной дизентерией, заболели 18 (72%), вакцина, обработанная УФ-радиацией, дала соответственно 28—23 (82%), контроль — 30—19 (63%). Таким образом, применение вакцин повысило число заболевших дизентерией, что совершенно понятно и закономерно с точки зрения инфекционно-аллергической теории патогенеза дизентерии. Это одна из множества работ, которые показывают, что за границей, в частности в США, положение с вакцино-профилактикой дизентерии не лучше, чем в СССР. И объясняется это там и здесь одной и той же причиной — глубоко ошибочными теоретическими представлениями о патогенезе дизентерии.

П. Н. Бургасов и К. Г. Галочко в обзорной статье «Вакцинопрофилактика в США» (1959) пишут, что в течение последнего десятилетия проблеме вакцинопрофилактики в США уделяется очень большое внимание. Интенсивно разрабатывается система иммунизации населения, с большой энергией ведется работа по изысканию эффективных новых вакцин и совершенствованию старых. Анализ опубликованных в специальной литературе материалов позволяет авторам обзора сделать вывод, что принятая сейчас в США система плановой вакцинации предусматривает профилактику небольшого круга инфекций. Главная причина этого — отсутствие эффективных ассоциированных вакцин. Кроме того, по мнению американских специалистов, многие из применяемых в США вакцин не отвечают предъявляемым требованиям, так как не создают напряженного иммунитета.

Возвращаясь к иммуногену В. Л. Троицкого, нужно сказать, что все объективные клиницисты и эпидемиологи, которые исследовали без предвзятых идей действие этого препарата при дизентерии, неизменно получали отрицательный результат. «Применение иммуногена не обуславливает развития иммунитета против дизентерии Флекснера и Зонне. Применение иммуногена не оказывает влияния на клиническую картину дизентерии у заболевших. Увеличение кратности приема иммуногена до 8 раз не усиливает превентивных свойств сыворотки и не увеличивает эпидемиологической эффективности препарата. У лиц, имевших в анамнезе острые кишечные заболевания, введение иммуногена вызывает появление жидкого стула в 12.5 раз чаще, чем у лиц, не отмечавших в прошлом кишечных заболеваний» (Думеш, Милорадовская, 1956 : 12). В некоторых работах указывается, что иммуноген даже менее эффективен, чем вакцина Чернохвостова (Ян Хен-ман, 1958), а что такое вакцина Чернохвостова, мы уже знаем.

Совсем недавно И. С. Безденежных также пришел к выводу, что «использование для иммунизации против дизентерии разнообразных препаратов при различных методах их введения (энтеральный, парентеральный, внутрикожный) не дало ожидаемых результатов» (1969 : 164).

В этих неудачах иммунотерапии дизентерии нельзя обвинять ни наших, ни зарубежных экспериментаторов и клиницистов. Они виноваты только в том, что с невероятным упорством пытаются создать иммунитет при инфекционно-аллергическом заболевании, каким является бакте-

риальная дизентерия. Применять при дизентерии вакцины, иммуногены и тому подобные средства — то же, что гасить пламя бензином.

Принимая во внимание очень малую эффективность сульфаниламидов и антибиотиков, множество нежелательных явлений при их применении, полную неэффективность иммунотерапии, бактериофага и тому подобных средств, можно сказать, что медицина в настоящее время совершенно бессильна в борьбе с дизентерией. Наиболее проникательные и объективные исследователи — экспериментаторы и клиницисты — считают, что разрешить эту сложную проблему могут только новые, более эффективные средства лечения (Скворцов, 1969, и мн. др.). С этой целью я предложил иодполимеры — иодиол и амилоиодин.

Первые благоприятные впечатления о положительном влиянии иодиола на течение кишечных инфекций я получил при исследовании возможной токсичности иодиола на обезьянах в 1958 г. в Институте экспериментальной патологии и терапии АМН СССР в Сухуми (Мохнач, 1962).

В 1960—1961 гг. иодиол был применен по моему предложению А. П. Руденко (1962) в Институте экспериментальной медицины АМН СССР в Ленинграде. В виварий института поступают обезьяны вида *Macacus rhesus* весом 2—5 кг из жарких стран. Резкая смена температуры, переохлаждение тела, переутомление при транспортировке, неполноценное кормление, авитаминозы резко снижают резистентность организма и вызывают обострение дизентерийной инфекции у хроников и бациллоносителей. Клиническая картина у большинства животных была типичной для дизентерии. Главный, наиболее постоянный и характерный признак болезни у обезьян — понос в виде частых жидких испражнений, иногда с примесью слизи, крови и гноя. Диарея сопровождается потерей аппетита, апатия, угнетенное состояние, вздутие кишечника, адинамия, исхудание. Диарея прогрессирует, появляется зияние ануса. Глаза глубоко западают в орбитах, принимают страдальческое выражение. При явлениях прогрессирующего истощения и адинамии животные погибают. У некоторой части животных при поступлении в институт клинические симптомы заболевания не отмечались, однако вскоре и у этой группы животных появлялась диарея, чередующаяся с запорами, — кардинальный симптом спастического дизентерийного колита. Патологоанатомические изменения в кишечнике погибших обезьян были типичными для острой дизентерии: ярко выраженный воспалительный процесс на всем протяжении толстой кишки, особенно прямой и сигмовидной. Слизистая гиперемизированная, темно-красного цвета, отечная, набухшая, рыхлая. Гребни складок утолщены, покрыты слизью, гноем, изъязвлены. Так как клинические симптомы и патологоанатомические изменения были типичны для дизентерии, бактериологических исследований не производили.

Все больные обезьяны были разделены на две группы. Первая группа состояла из 253 обезьян, леченных разными антибиотиками в различных сочетаниях. 64 обезьяны получали стрептомицин с левомецетином или биомицин, 99 — тетрациклин и синтомицин, 50 — тетрациклин и 40 — тетрациклин и биомицин или стрептомицин. Левомецетин давали в дозах 0.06—0.1 г в сутки, стрептомицин — 0.01—0.1, биомицин — 0.05, тетрациклин — 0.025—0.05, синтомицин — 0.01—0.025. Препараты в указанных дозах давали перорально один раз в сутки, и, кроме того, дополнительно вводили с чаем тетрациклин или синтомицин в дозах 0.01—0.5 г в сутки в течение 3—5 дней, после чего делали перерыв 2—3 дня, а затем курс лечения повторяли. Общая смертность при лечении антибиотиками составляла 19.7%.

Вторая группа состояла из 156 животных, леченных иодиолом. Иодиол применяли вместо питьевой воды в течение 5—10 дней, разведенный наполовину водой для тяжелобольных и разведенный водой на  $\frac{3}{4}$

при легкой форме заболевания. К препарату добавляли лимонную кислоту в количестве 1 г на литр раствора и как вкусовой ингредиент сахарный песок из расчета 25 г на животное в сутки. Общая смертность при лечении иодином составила 14.8%. А. П. Руденко отмечает в качестве важных преимуществ нового метода очень простую технику применения иодиола и дешевизну его в сравнении с антибиотиками. Добавлю, что растворы иодиола в концентрациях, выбранных А. П. Руденко, можно применять вместо питьевой воды. Однако наряду с этим следовало несколько раз в сутки назначать неразбавленный иодиол, что, несомненно, еще больше снизило бы смертность обезьян.

В клинике иодиол при дизентерии впервые был применен Е. П. Шуваловой (1962) на Кафедре инфекционных болезней 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Для лечения детей, больных дизентерией, Е. П. Шувалова применяла разовую дозу в 5—10 мл иодиола, которую назначала 4 раза в день в течение 7—10 дней. Большинство больных (67%) поступило до третьего дня болезни. В 52% случаев наблюдалось острое начало — повышение температуры тела, рвота и другие признаки интоксикации. У подавляющего большинства больных стул был жидкий, со слизью. В 26% случаев стул имел слизисто-кровянистый характер. Патологическая копроцитограмма отмечена у 74% больных. Бактериологически диагноз был подтвержден в 62% случаев. Из кала высевали преимущественно дизентерийные бактерии Зонне.

По виду применяемой терапии все больные были разделены на две группы. В первую группу (136 чел.) вошли больные, леченные левомецетином или левомецетином со стрептомицином. Антибиотики назначали по принятой схеме в течение 7 дней. Больных второй группы (139 чел.) лечили иодином в сочетании с теми же антибиотиками. Все больные получали полноценное питание, витамины. Режим назначался соответственно возрасту. Распределение больных по возрасту, состоянию питания, тяжести и продолжительности заболевания позволило произвести сравнительную оценку эффективности лечения. При этом Е. П. Шувалова принимала во внимание сроки дезинтоксикации и нормализации стула, продолжительность койко-дня, быстроту прекращения бактериовыделения. Помимо клинических наблюдений, у всех больных производили бактериологические исследования с определением устойчивости дизентерийных бактерий к антибиотикам методом дисков и серийных разведений. Этот раздел работы был проведен Е. П. Шуваловой совместно с Н. С. Барташевич (Кафедра микробиологии 1-го ЛМИ). Параллельно с клиническими и бактериологическими показателями определяли иммунологические сдвиги. Были изучены реакции агглютинации, комплементарная активность сыворотки и ее белковые фракции, а также лейкоцитоз и лейкоцитарная формула. Клинические и бактериологические наблюдения были проведены у всех 275 больных, иммунологические — у 225. Так, при лечении больных только антибиотиками средний срок наступления дезинтоксикации 3 дня, тогда как при лечении иодином и антибиотиками он снизился до 2.4 дня. Средняя продолжительность неустойчивого стула при лечении антибиотиками 11 дней, антибиотиками в сочетании с иодином — 6.2 дня. Следует указать, что до 5—6-го дня болезни установление нормального стула в группе больных, леченных антибиотиками, наблюдалось у 31.2%, тогда как при лечении антибиотиками в сочетании с иодином — у 80%. Средний койко-день при лечении больных только антибиотиками 22, антибиотиками в сочетании с иодином — 15. Важным показателем эффективности лечения является быстрота прекращения бактериовыделения. При лечении антибиотиками дизентерийные бактерии продолжали выделяться у 15% больных, антибиотиками с иодином — у 11%. Е. П. Шувалова указывает, что в случае лечения больных анти-

биотиками с иодином отмечалось снижение процента высеваемости устойчивых к антибиотикам культур дизентерийных бактерий. Так, при этом методе лечения устойчивые культуры высевали в 44% случаев (пределы колебания устойчивости 0.2—250 мкг/мл), при лечении только антибиотиками — в 73% случаев (пределы колебания устойчивости 0.06—1000 мкг/мл).

Таким образом, в результате клинических наблюдений и бактериологических исследований больных дизентерией констатирована большая эффективность лечения антибиотиками в сочетании с иодином по сравнению с лечением одними антибиотиками.

В качестве примера хорошего терапевтического эффекта применения антибиотиков с иодином Е. П. Шувалова приводит данные из историй болезни.

Больной Б., 2 лет 8 мес., поступил на 3-й день болезни с диагнозом: острая дизентерия (среднетяжелая форма). Заболел остро. Температура повысилась до 39°, была рвота, стул до 8 раз в день, со слизью и прожилками крови. При поступлении температура 37.2°. Общее состояние удовлетворительное. Язык обложен, суховат. Тоны сердца приглушены, ритмичны, пульс удовлетворительного наполнения. Живот мягкий, втянут, пальпируется болезненная сигмообразная кишка. Стул 3 раза, жидкий, со слизью. Копроцитограмма: слизь, лейкоциты, эритроциты сплошь покрывают поле зрения. В посеве испражнений (3-й день болезни) выделены дизентерийные бактерии Зонне, чувствительные к левомицетину и стрептомицину. При клиническом анализе крови число лейкоцитов 13 100, токсическая зернистость нейтрофилов. Ускоренная РОЭ.

Назначены левомицетин по схеме в течение недели (4.7 г) и иодинол по 10 мл 4 раза в день также в течение недели. Состояние больного улучшилось. Появились аппетит и сон. С 4-го дня болезни температура нормальная, стул жидкий с примесью слизи; с 5-го дня болезни стул кашицеобразный, без слизи и крови, с 6-го — оформленный, без патологических примесей. Копроцитограмма без отклонений от нормы. Посевы кала на дизентерийную группу отрицательные. С 8-го дня болезни состояние хорошее, отмечается нормализация в гемограмме и нарастание весовой кривой. Выписан на 14-й день болезни» (Шувалова, 1962 : 26).

Больная К., 1 года 8 мес., поступила на 3-й день болезни с диагнозом: дизентерия, среднетяжелая форма. Заболевание началось остро. Температура повысилась до 38°, была рвота, стул до 10 раз в сутки, слизисто-кровянистого характера. При поступлении: температура тела 37.6°, общее состояние удовлетворительное, язык обложен, суховат. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, пульс 88 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, несколько вздут. Стул 4 раза, жидкий, со слизью и прожилками крови. Копроцитограмма: слизь, лейкоциты и эритроциты покрывают все поле зрения. При бактериологическом исследовании выделены бактерии Зонне, чувствительные к левомицетину и стрептомицину. Гемограмма: число лейкоцитов 8100, токсическая зернистость нейтрофилов. Ускоренная РОЭ. Серологическое исследование: титр реакции агглютинации с дизентерийными бактериями Зонне 1 : 50, титр комплемента 0.03. Назначены левомицетин по схеме и иодинол по 5 мл 4 раза в день в течение недели. Явления интоксикации купированы на следующие сутки. С 5-го дня болезни стул оформленный, без слизи и крови. Копроцитограмма без отклонений от нормы. Посевы кала на дизентерийную группу отрицательные. На 7-й день болезни гемограмма нормальная, титр реакции агглютинации 1 : 100, титр комплемента 0.04, на 13-й день — 1 : 400 и 0.01. Выписана на 14-й день болезни в хорошем состоянии с прибавкой в весе.

«Проведенные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что лечение больных дизентерией антибиотиками в сочетании с иодином приводит к более быстрому восстановлению нормального стула, укорочению койко-дня, а также к сокращению срока дезинтоксикации. В процессе лечения антибиотиками с иодином значительно снижаются процент выделения устойчивых к антибиотикам культур дизентерийных бактерий и предел колебаний устойчивости» (Шувалова, 1962 : 26). В некоторых случаях, однако, отмечает Е. П. Шувалова, применение антибиотиков с иодином не дало хорошего эффекта. Так, у 9 больных отмечалось длительное бактериовыделение, у 2 больных наблюдался неустойчивый стул. В этих случаях было применено дополнительное лечение (сыворотка Филатова, плазма, тетрацилин, мицерин и проч.).

Данные Е. П. Шуваловой по лейкоцитарной реакции на введение иодиола совпадают с результатами, полученными Л. Г. Богомоловой и др. (1962). Что касается комплементарной активности сыворотки крови животных после введения иодиола как у нормальных животных (Богомолова и др., 1962), так и после одновременного введения тетравакцины (Шувалова, 1962), титр комплемента оставался неизменным.

В итоге Е. П. Шувалова делает следующие выводы:

«1. В результате клинико-иммунологических исследований установлена большая эффективность лечения дизентерии антибиотиками в сочетании с иодиолом по сравнению с действием только одних антибиотиков.

2. Комбинированное лечение больных иодиолом и антибиотиками с применением общеукрепляющих средств приводит к более быстрому купированию инфекционного процесса, что сопровождается повышением естественной резистентности организма.

3. В общем комплексе лечебных мероприятий при дизентерии больше внимания должно уделяться повышению неспецифической резистентности организма, так как специфические реакции иммунитета не обеспечивают надежных результатов, особенно у детей раннего возраста» (там же : 32—33).

В этой работе Е. П. Шуваловой по понятным причинам не удалось проследить в динамике заболевания у детей за изменениями со стороны слизистой дистального отдела толстого кишечника. Чтобы судить о репаративных свойствах иодиола, Е. П. Шувалова (1967) применила иодиол при дизентерии у взрослых в тех случаях, когда при ректороманоскопии обнаруживались патологические изменения слизистой толстой кишки (эрозивный или эрозивно-язвенный проктосигмоидит). Под наблюдением находилось 98 больных с затяжным течением дизентерии. Преобладали больные в возрасте 35—50 лет. В 42% случаев высеяны дизентерийные палочки, преимущественно вида Зонне. В зависимости от применяемого лечения больные были разделены на две группы. Больных первой группы лечили только антибиотиками и сульфаниламидами (синтомицин, левомицетин, фталазол) по общепринятой схеме. Во вторую группу вошли больные, леченные теми же препаратами и иодиолом. Иодиол применяли в виде водно-глицеринового раствора состава: йода кристаллического 1 г, иодистого калия 3 г, поливинилового спирта 9 г, глицерина 500 г, воды 500 г. Этот раствор назначали в клизмах в количестве 50 мл и вводили шприцем через резиновый катетер на глубину 30—40 см. Больным рекомендовали соблюдать полный покой в течение 2—3 часов.

Оценку эффективности лечения производили по клиническим, бактериологическим и ректороманоскопическим данным. Ректороманоскопию производили 3—4 раза в течение болезни (при поступлении, после проведенного курса лечения и перед выпиской). Результаты лечения больных (средние данные) следующие:

Вид терапии	Сроки нормализации стула (сутки)	Сроки репарации слизистой толстой кишки (сутки)	Койко-день
Иодиол и антибиотики (57 чел.) . . . . .	5.4	7.2	17.1
Антибиотики (41 чел.)	7.8	11.4	22.9

При ректороманоскопии, произведенной по окончании курса лечения, оказалось, что полная регенерация слизистой толстого кишечника произошла у 55 больных из 57 чел., получавших иодиол, и только у 4 из 41 чел., леченных антибиотиками. У большинства больных последней группы после окончания курса лечения еще наблюдались явления эро-

живно-язвенного и эрозивно-геморрагического проктосигмоидита. В этих случаях была расширена комплексная терапия — кровь и ее препараты, физиотерапевтические процедуры.

Данные бактериологических исследований также показали, что лечение антибиотиками в сочетании с иодином гораздо эффективнее, чем применение одних антибиотиков. Так, у всех больных первой группы, за исключением одного, после окончания курса лечения иодином посевы испражнений на дизентерийную флору дали отрицательный результат, бактериовыделение прекратилось. После окончания курса антибиотикотерапии дизентерийные бактерии высевали у 7 из 41 больного, т. е. в 10 раз чаще, чем в первой группе. Данные, полученные Е. П. Шуваловой, свидетельствуют о бесспорном преимуществе лечения иодином с антибиотиками по сравнению с применением одних антибиотиков.

Для иллюстрации эффективности лечения иодином и антибиотиками привожу выдержку из истории болезни.

Больной М., 46 лет, считает себя больным в течение 2 мес. Находился в больнице, где и получил курс лечения левомицетином. Выписан на 21-й день болезни с диагнозом: острая дизентерия (Флекснер С). Через 6 дней опять появились боли в левой подвздошной области, частый (3—4 раза в сутки), жидкий стул со слизью и кровью, тенезмы. При поступлении температура 37,3°. Общее состояние удовлетворительное. Язык обложен, суховат. Тоны сердца приглушены, ритмичны, пульс удовлетворительного наполнения. Живот мягкий, сигмообразная кишка пальпируется в виде тяжа, болезненна. Стул 3 раза, жидкий, со слизью и прожилками крови. В посевах кала обнаружены дизентерийные бактерии (Флекснер С), устойчивые ко всем антибиотикам. При клиническом анализе крови число лейкоцитов 7100, токсическая зернистость нейтрофилов, ускоренная РОЭ.

Ректороманоскопия. На протяжении 14 см слизистая отечна, гиперемирована, на высоте 6—8 см — язва 0,4×0,2 см и множественные геморрагии. Легкая ранимость слизистой. На стенках мутная слизь. Область сфинктера гиперемирована, эрозирована.

Назначены синтомицин и фталазол (по схеме) в течение недели; иодиол в клизмах по 50 мл ежедневно также в течение недели. С 4-го дня с момента поступления состояние улучшилось, примесь крови в стуле исчезла. Слизь наблюдалась до 6-го дня. На 7-й день стул кашицеобразный, без патологических примесей, с 8-го дня — оформленный. Повторная ректороманоскопия (7-й день лечения). Слизистая осмотрена на протяжении 20 см, местами небольшая гиперемия, легкая ранимость. На высоте 6—8 см участки слущенного эпителия, язв и эрозий нет. Область сфинктера без отклонений от нормы. Ректороманоскопия перед выпиской (19-й день с момента поступления). Небольшая сухость слизистой; патологических изменений не обнаружено. Посевы кала на дизентерийную группу (на 2-й, 3-й, 8-й, 10-й, 13-й день от поступления) отрицательные. В больнице провел 19 дней. Выписан в удовлетворительном состоянии. При изучении отдаленных результатов лечения на протяжении 6 мес. — состояние удовлетворительное, посевы испражнений отрицательные, ректороманоскопия без отклонений от нормы.

На основании своих клинических наблюдений, ректороманоскопических и бактериологических данных Е. П. Шувалова приходит к выводу, что «комбинированное лечение больных с затяжным течением дизентерии иодином и антибиотиками приводит к более быстрому разрешению дизентерийного процесса, прекращению бактериовыделения и сокращению сроков репарации слизистой толстой кишки. Это позволяет рекомендовать иодиол для более широкого применения в клинике инфекционных болезней» (Шувалова, 1967 : 140).

Как показывают клинические данные, применение иодиола при дизентерии по сравнению с применением антибиотиков резко сокращает сроки нормализации стула и репарации слизистой толстой кишки и койко-день. Эти результаты тем более убедительны, что были получены на больных с затяжной формой дизентерии.

Применение иодиола как лекарственного препарата при дизентерии имеет следующие решающие преимущества в сравнении с антибиотиками и сульфаниламидами.



1. Благодаря уникальной широте антисептического действия нет никакой необходимости в предварительном определении штамма возбудителя, что позволяет лечение начинать немедленно.

2. Высокий химиотерапевтический индекс и нетоксичность иодиола дают возможность широко варьировать дозы препарата и повышать их без риска причинить вред больному.

3. Отсутствие кумулятивного действия и нетоксичность препарата позволяют проводить лечение интенсивно, в сжатые сроки и без перерывов.

4. Высокий бактерицидный эффект иодиола исключает образование устойчивых форм микробов.

5. Репаративные свойства иодиола, особо ценные при лечении дизентерии, позволяют проводить энергичную высокоэффективную местную терапию.

6. Для применения иодиола противопоказания те же, что и для прочих препаратов йода.

7. Очень важно, что при инфекциях кишечника другой этиологии иодиол является высокоэффективным антибактериальным, антивирусным и фунгицидным препаратом, вследствие чего диагностические ошибки при дизентерии не отражаются на успехе лечения и судьбе больного.

Огромный опыт внутреннего применения иодиола за последние годы в медицине и ветеринарии при самых разнообразных заболеваниях позволяет сделать один важный вывод общего значения.

Дозы иодиола при пероральном применении в эксперименте и клинике, как в медицине, так и в ветеринарии, по тем или иным очень разнообразным причинам всегда были занижены, во многих случаях значительно. Это, несомненно, отражалось на успехе лечения — снижалась его эффективность, удлинялись сроки лечения и т. д.

В очень многих случаях иодиол применяли в сочетании с антибиотиками и другими препаратами. Это можно понять в начальной фазе применения нового препарата, принадлежащего к совершенно новому классу никому неведомых соединений, но никак нельзя считать рациональным с точки зрения интересов больного и успеха лечения. Вместо одновременного применения малоэффективного антибиотика надо увеличить дозы иодиола — высокоэффективного и нетоксичного антисептика.

Я перейду к нередко встречающемуся заблуждению, имеющему, на мой взгляд, большое принципиальное значение. Даже в таком серьезном и обширном исследовании, как «Антибиотики» П. Н. Кашкина и соавторов читаем: «На основании клинико-лабораторных наблюдений Е. П. Шувалова (1964) рекомендует метилурацил, иодиол, сывороточный полиглобулин в качестве неспецифических стимуляторов антибиотической терапии дизентерийных заболеваний у детей» (Кашкин и др., 1970 : 180). Как видно из литературы, такой неправильной трактовкой иодиола как неспецифического стимулятора антибиотиков обычно объясняют тот факт, что действие системы антибиотик + иодиол неизменно выше по терапевтическому эффекту, чем действие того же антибиотика без его сочетания с иодиолом. С тем же успехом для объяснения этого факта (точнее, множества таких фактов) можно сказать, что данный антибиотик стимулирует действие иодиола. Нет ничего проще, однако, как разрешить этот вопрос точными экспериментами. Просто для этого нужно ставить возможно более «чистые» опыты, всемерно упрощая, а не усложняя их. Е. П. Шувалова (1964), например, иодиол при дизентерии применяла в сочетании с антибиотиками, так как еще не было разрешения Фармакологического комитета МЗ СССР на пероральное применение иодиола. Если бы в опытах Е. П. Шуваловой группу больных дизентерией, леченных иодиолом вместе с антибиотиками, лечили только иодиолом, результаты были бы совершенно такие же, как и с прибавлением антибиоти-

ков, но это нужно еще доказать. Для этого нужно поставить две серии опытов. Всех больных следует разделить на две группы, примерно одинаковые по тяжести, и одну лечить только антибиотиками, другую — только иодином. На достаточно большом материале такой метод дает возможность судить о лечебной эффективности препаратов с необходимой точностью. Однако для постановки таких методически «чистых» исследований нового препарата формально необходимо разрешение Фармакологического комитета, а для получения этого разрешения нужно представить в Комитет соответствующий экспериментальный материал. Существующий в настоящее время выход из этого порочного круга заключается в том, чтобы показать положительный эффект действия препарата при экспериментальном заражении животных, но материал, полученный при лечении миллионов различных сельскохозяйственных животных, принимается во внимание как материал ветеринарный, а не медицинский. Между тем все существующие экспериментальные модели являются ветеринарными, поскольку человек служит для испытания новых препаратов или методов лишь в совершенно исключительных случаях. А результаты общепринятых официальных испытаний на животных могут быть перенесены на человека только с известными ограничениями. Такие модели, как известно, при попытках проводить строгие параллели с человеческой патологией нередко приводят к ошибкам.

На мой взгляд, препарат, прошедший тщательную фармакологическую проверку на общую нетоксичность и на возможность его безопасного введения в организм разными путями и относительно которого доказаны его антисептические или антимикробные свойства, может быть допущен в клиническую практику. Иными словами, когда по отношению к новому препарату строго доказано, что он совершенно безопасен и полезен, что мешает ввести его в практику без промедления? И тем не менее, как показывает печальный опыт введения в практику новых препаратов, это самая мучительная, бессмысленно длительная фаза реализации изобретений.

Как видно из экспериментальных и клинических материалов, помещенных в этой книге, нет никаких оснований для отказа в разрешении на пероральное применение иодиола, однако Фармакологический комитет МЗ СССР этого разрешения не дает.

В настоящее время я могу рекомендовать при дизентерии, а также при кишечных инфекциях неясной этиологии следующую схему лечения.

1. Разовую дозу иодиола 50—100 мл (в зависимости от возраста) давать внутрь (через рот) за 1—1.5 часа до приема пищи 5—6 раз в сутки в течение 5—10 дней до полной нормализации стула и возврата в остальном к полной клинической форме.

2. Через 1—2 дня, после стихания острых явлений, дополнительно к оральному лечению можно вводить в клизмах раствор иодиола указанного выше состава. Раствор вводят с помощью резинового баллончика (груши). После клизмы больному нужно соблюдать покой в течение 1—2 часов.

3. Некоторую диету можно рекомендовать только в 1—3-й день заболевания при очень острых формах заболевания. В остальных случаях рекомендуется полноценное питание с достаточным количеством белков, жиров, углеводов, витаминов и проч.

4. При хронических формах дизентерии и других кишечных инфекций необходимо увеличить дозы иодиола, как разовые, так и суточные, и удлинить курс лечения до полного выздоровления.

Наряду с амилоидином иодиол — самый эффективный бактерицидный противодизентерийный препарат из всех, которыми располагает в настоящее время медицина.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННЫХ  
ЭНТЕРОКОЛИТОВ

Кирснер начал свой доклад на IV мировом конгрессе по гастроэнтерологии в Копенгагене (12—18 VII 1970) с краткого обзора группы воспалительных заболеваний кишечника, очень сходных между собой во многих отношениях. «Идиопатические воспалительные заболевания кишечника включают язвенный колит, региональный энтерит, йеюноилеит, илеоколит и грануломатозный колит (болезнь Крона); в настоящее время они представляют одну из тех проблем мировой медицины, которые требуют особого внимания. . . они встречаются на всех континентах и фактически во всех странах мира. Их этиология, патогенез и, возможно, связи с другими заболеваниями остаются неясными. Течение хроническое, с непредсказуемыми обострениями и многочисленными осложнениями. Консервативное лечение эмпирическое. Хирургическое — калечащее, связанное с удалением кишечника. Язвенный колит, представляющий диффузное воспалительное поражение слизистой оболочки и подслизистого слоя толстой и прямой кишки, известен по меньшей мере с 1859 года и является самым обычным воспалительным кишечным заболеванием. Несмотря на то что за истекшие 100 лет о язвенном колите накопилось немало сведений, все же многое остается неизвестным» (Kirsner, 1970 : 63).

Обращает на себя внимание, что Кирснер в столь ответственном выступлении говорит о «язвенном колите», а не о «неспецифическом язвенном колите». На мой взгляд, термин «язвенный колит» правильнее уже потому, что он является скорее симптомом, чем нозологической единицей, и не противопоставляет себя дизентерии, на что неправомерно претендует термин «неспецифический язвенный колит». «Широкое распространение этого заболевания, необычайная трудность его лечения, высокая смертность — вот основные причины, по которым оно все больше привлекает внимание врачей самого широкого профиля» (Юхвидова, Левитан, 1969 : 2).

Статистические данные о язвенном колите занижены. Легкие формы колита часто не идентифицируются (Kirsner, 1970). Это объясняется в некоторой степени тем, что дифференциальная диагностика между перечисленными Кирснером формами воспалительных заболеваний кишечника (куда, по моему мнению, необходимо включить все формы дизентерии, особенно хроническую) и несспецифическим язвенным колитом очень трудна, неопределенна.

Некоторые авторы придерживаются той точки зрения, что патологические состояния, известные под названиями региональный энтерит, региональный энтероколит (болезнь Крона), региональный язвенный колит, хронический идиопатический язвенный колит, не существуют в качестве отдельных нозологических единиц, а представляют различные локализации единого язвенного процесса (Lumb, 1954; Lumb, Protheroe, 1958).

Ламб подчеркивает существенное клинико-патологическое сходство между так называемым региональным энтероколитом и хроническим язвенным колитом. Множество данных других авторов подтверждает эту точку зрения.

Благодаря широкому применению антибиотиков и сульфаниламидов уменьшается общая смертность от дизентерии и растет число дизентерийных хроников, которых с появлением в специальной литературе нового нозологического понятия охотнее относят к несспецифическому колиту, чем к дизентерии. Такая зависимость подтверждается статистическими

данными зарубежных (Thomeret, 1957, и др.) и наших авторов (Макаревич, 1962; Рысс, 1966; Щетинина, 1967; Юхвидова, Левитан, 1969). Создание новой нозологической единицы, как показывает многолетняя практика лечения больных, не привело к успеху. В настоящее время неспецифический язвенный колит относится к числу тех заболеваний, в борьбе с которыми современная медицина не располагает эффективными лечебными средствами и методами, ни консервативными, ни хирургическими.

Эта борьба, по-видимому, не стала легче оттого, что с «накоплением фактов» (? — В. М.) в последнее время изменилось представление о язвенном колите как заболевании дизентерийной природы и на первый план выдвинули в качестве основных патогенетических механизмов нарушения кишечной микрофлоры, изменения иммунологической реактивности, а также нейрогенные факторы» (Юхвидова, Левитан, 1969 : 2). Как видим, произошла странная вещь: «с накоплением фактов» исчезла этиология заболевания, ее пришлось заменить рассмотрением патогенетических механизмов.

Нечто подобное произошло и с историей этого заболевания. Как известно, историки медицины всегда относили к дизентерии те описания кровавого поноса, которые находятся в трудах Аретея, Абу Ибн-Сины (Авиценны), Сиденгама и других великих врачей прошлых веков. А сейчас эти же описания относят к неспецифическому язвенному колиту (Юдин, 1968), хотя представления о специфическом колите, т. е. дизентерии, возникли 900 лет спустя. Как известно, мы и сейчас еще во многих случаях не можем идентифицировать эти заболевания по патологоанатомическим или клиническим данным и делаем это на таком шатком основании, как отрицательные результаты посевов на дизентерийную флору. Хотелось бы знать, что дает нам право так безапелляционно судить о больных далекого Авиценны, когда наши собственные больные энтероколитом так часто представляют для нас неразрешимую диагностическую загадку?

Сказанное относится и к обычным упоминаниям разных авторов о первых описаниях якобы неспецифического язвенного колита у патологоанатомов XIX в. Рокитанский, Уилкс и Моксон на основании своих секционных находок совершенно справедливо говорили о «катаральном воспалении», о «язвенном колите» (Rokitansky, 1842; Wilks, Moxon, 1875, цит. по: Юхвидова, Левитан, 1969), или о «простом язвенном колите» (White, 1888, цит. по: Юдин, 1968), но не о «неспецифическом язвенном колите», и нельзя приписывать им употребление термина, которым они не могли пользоваться и который сложился значительно позднее. Мы получили формальное право ввести этот термин только после открытий Григорьева—Шига, Флекснера и других микробиологов, когда появилась такая нозологическая единица, как бактериальная, или бациллярная, дизентерия. Именно этот последний термин в 1931 г. был использован Херном для характеристики неспецифического колита. По его наблюдениям, это было «диффузное регионарное или общее воспаление толстой кишки, особенно нижнего ее отдела, связанное с изъязвлениями, анатомически идентичное хронической бациллярной дизентерии» (Hern, 1931, цит. по: Юхвидова, Левитан, 1969).

Таким образом, благодаря повсюду возобладавшей за последние годы упорной тенденции изолировать это заболевание от классической дизентерии в особую нозологическую единицу, якобы требующую особого теоретического и клинического подхода, колит, если можно так выразиться, потерял свою этиологию и по сей день ее не обрел. «Исследование обстоятельств, при которых возникает язвенный колит как у детей, так и у взрослых, до сих пор не дает возможности установить его этиологию. Общее состояние больных обычно хорошее. Заболевание нередко либо

сопровождается, либо возникает вслед за вирусной инфекцией (острое заболевание дыхательных путей или инфлюэнца); иногда оно начинается после орального приема антибиотиков широкого спектра действия или хронологически совпадает с резким эмоциональным кризисом. Симптомы часто развиваются постепенно, появляется небольшое ректальное кровотечение, функция кишечника нормальная, либо появляется запор. Кровотечение постепенно усиливается, переходя в диарею. В некоторых случаях начало болезни внезапное и угрожающее, боли в животе, выраженная диарея, сильное кровотечение, лихорадка, исхудание. Неудержимое ректальное кровотечение иногда превалирует в начале и в дальнейшем течении заболевания и делает необходимым раннюю колэктомию» (Kirsner, 1970 : 64).

Так как наряду с «отсутствием этиологии» колита очень туманным является и его патогенез, в распоряжении клиники для консервативной терапии этого заболевания остались только симптоматические средства, так как применяемые сейчас антибактериальные препараты совершенно неэффективны. Поэтому нельзя согласиться с утверждением, что предшествующая иногда язвенному колиту специфическая кишечная инфекция, включая шигеллоз и амёбную дизентерию, не играет важной роли в качестве предшествующего причинного момента (Ginsberg, Ivy, 1946; Kirsner, 1970). Оставляя в стороне амёбиаз (часто сочетающийся, впрочем, с шигеллозом), нужно считать шигеллоз не предшественником колита, а его причиной.

50 лет назад в статье с характерным заглавием «Идентичность язвенного и постдизентерийного колита» Олбью писал: «Эти хронически рецидивирующие заболевания толстой и прямой кишки, появляющиеся после предшествующей дизентерии. . . в действительности так же похожи на так называемый язвенный колит, как одно яйцо на другое. Если два болезненных состояния так сходны между собой, что являются совершенно неразличимыми — их нужно считать тождественными. Я пришел за последние годы к убеждению, что так называемый язвенный колит нужно рассматривать как постдизентерийный колит — не больше и не меньше» (Albu, 1920 : 1003). Многие исследователи разделяют эту точку зрения, считая, что причиной разнообразных язвенных колитов является дизентерия (Cattel, 1953b; Felsen, Wolarsky, 1953).

Поражение прямой кишки при неспецифическом язвенном колите считается настолько типичным, что в специальной литературе встречаются предложения отразить это обстоятельство в самом названии болезни (Юхвидова, Левитан, 1969; Kirsner, 1970). Однако статистика различных форм этого заболевания не дает для этого никаких оснований. Сопоставим данные о распространении патологического процесса при неспецифическом язвенном колите, с одной стороны, и хронической дизентерии — с другой. «В большинстве . . . изученных нами препаратов (неспецифического язвенного колита, — В. М.) имелось тотальное или субтотальное поражение толстой кишки (55%), что соответствует данным Васон. Иногда процесс распространяется и на тонкую кишку. В наблюдениях Warren и Sommers изъязвления в подвздошной кишке были выявлены в 34% всех случаев, по Васон — в 17%, по нашим данным — в 18%» (Юхвидова, Левитан, 1969 : 68). То же наблюдается и при хронической дизентерии. «В типичных случаях особенно интенсивно пораженными оказываются нижние отделы толстых кишок (нисходящая, S-образная и прямая кишки). Процесс часто распространяется и на нижний отдел тонких кишок (0.5—1 м), что дало основание некоторым исследователям говорить о дизентерийном илеоколите (J. Felsen) . . . По М. А. Скворцову, поражение тонких кишок при дизентерии у детей наблюдается на секции в 30—35% случаев. Тот же процент для дизентерии взрослых

дают Pick и другие» (Максимович, 1959). Таким образом, как при хронической рецидивирующей дизентерии, так и при «неспецифическом» язвенном колите анатомической территорией, где преимущественно разыгрывается патологический процесс, является толстый кишечник, преимущественно его дистальные отделы. Однако при длительном и тяжелом течении процесса поражаются прилегающие отделы тонкого кишечника и прямая кишка. Это в равной мере относится и к дизентерии, и к язвенному колиту, откуда следует, что та или иная анатомическая протяженность поражения кишечника для дифференциального диагноза основанием служить не может. Как упомянуто выше, поражение прямой кишки при язвенном колите даже включается в определение этого заболевания.

Если мы обратимся к патоморфологической картине поражения слизистой оболочки при хронической дизентерии и язвенном колите, то также убедимся в том, что поражения слизистой не представляют никаких характерных различий, по которым можно отличить одну нозологическую форму от другой. При дизентерии «некроз захватывает . . . слизистую, местами изредка также muscularis mucosae и проникает в подслизистую» (Сеппи, 1963 : 42).

При язвенном колите «тканевая реакция в толстом кишечнике варьирует от слабого воспаления до интенсивного геморрагического или язвенного процесса. В некоторых случаях процесс принимает характер некроза с обширной потерей слизистой и подслизистого слоя. . . Гистологические черты язвенного колита: отек, расширенные, набухшие кровеносные сосуды, клеточная инфильтрация, фокусы дегенеративных изменений эпителия крипт, поверхностные изъязвления — характерны и для всех остальных воспалительных заболеваний кишечника» (Kirsner, 1970 : 64). Это очень важное, высокоавторитетное утверждение делает несостоятельными всякие попытки искать в данных патологической анатомии какие-нибудь морфологические различия для дифференциальной диагностики при таких заболеваниях, как бактериальная дизентерия, неспецифический язвенный колит, постдизентерийный колит, болезнь Крона, постдизентерийный синдром и т. д., и т. п. Если даже мы обратимся к далекому прошлому, например к работе Рокитанского (Rokitansky, 1842), мы найдем у него яркое описание таких же, как и в наше время, поражений различных отделов кишечника. Работа Рокитанского показывает, что он имел дело с бактериальной дизентерией и со всеми теми колитами и энтероколитами, о которых идет речь, и не наблюдал никаких патологоанатомических различий между ними.

Для сравнения клинического течения дизентерии и неспецифического язвенного колита рассмотрим сначала нехарактерную для последнего и очень редко встречающуюся острую его форму. Эта форма язвенного колита по клинической картине очень сходна с тяжелой токсической формой дизентерии, которая также начинается и протекает остро. Для обеих форм характерны: 1) острое бурное начало; 2) высокая температура (39—40°); 3) резко прогрессирующая адинамия, в дальнейшем падение температуры и пульсового давления; 4) размеры сердца нормальные, тоны глухие; 5) кожные покровы и слизистые оболочки бледные, сухие; язык сух и обложен; живот вздут, резко болезнен по ходу толстых кишок; анус зияет; тенезмы, стул 20—40 раз в сутки, жидкий со слизью и кровью; 6) лейкоцитоз со сдвигом влево; 7) смертность высокая. Единственное, что может в некоторых (отнюдь не во всех!) случаях решить вопрос — это высев дизентерийной флоры. В тех случаях, однако, когда при токсической дизентерии микробиологическая диагностика не дает ответа, — решение вопроса становится сугубо субъективным.

Как сказано выше, острые формы неспецифического язвенного колита встречаются редко. В руководимой А. Н. Рыжих копрологической

клинике из 500 больных, госпитализированных по поводу колита за последние 10 лет, только 19, т. е. 3,8%, составили группу больных острым тотальным колитом (Юхвидова, Левитан, 1969). Каков бы ни был подход к диагностике в этой последней группе больных — считать ли их «нераспознанными дизентерийными» или «неспецифически колитными», — удельный вес их совсем мал. При обсуждении проблемы неспецифического язвенного колита необходимо сопоставлять его хронические и рецидивирующие формы, т. е. подавляющее большинство больных, с аналогичными ациклическими формами дизентерии. «Течение рецидивной формы хронической дизентерии мало чем отличается от течения затяжной дизентерии, продолжением которой первая из них и является. Можно отметить следующие особенности рецидивной формы по сравнению с затяжной дизентерией: большую длительность процесса (3—5 лет — в 84,5% случаев. . .), более частые функционально-структурные нарушения желудка и печени. Наконец, более выраженные нервно-психические расстройства» (Сеппи, 1966 : 236), что совершенно естественно при большой длительности процесса. «Мы предлагаем для практических целей выделять три основные клинические формы заболевания: острую, первично-хроническую, хроническую рецидивирующую, которые могут переходить одна в другую» (Юдин, 1968 : 49). Поскольку последние могут переходить одна в другую, различия между ними, по-видимому, становятся неуловимыми.

Симптомы неспецифического язвенного колита и хронической (затяжной, рецидивирующей дизентерии): 1) диарея; 2) боли в животе; 3) спастически сокращенная болезненная сигма, иногда урчащая; 4) кровь в оформленном стуле; 5) боли в прямой кишке; 6) ложные позывы, тенезмы; 7) запоры; 8) запоры, сменяющиеся поносом; 9) обложенный язык; 10) тошнота и рвота; 11) лихорадка; 12) кишечные кровотечения; 13) слизистые или гнойные выделения из ануса; 14) вздутие живота, метеоризм; 15) общая слабость, вялость, быстрая утомляемость; 16) головные боли, плохой сон; 17) нарушения аппетита; 18) исхудание; 19) приглушение сердечных тонов; 20) отечность или пастозность нижних конечностей; 21) ревматоидные артриты, экзема, крапивница и другие аллергические заболевания; 22) эрозии, язвы кишечника; 23) усиление моторной функции толстой кишки.

Единственным основанием для зачисления данного больного в ту или другую позологическую категорию является результат бактериологического исследования. Однако исследование выделений больного хронической многолетней дизентерией было делом очень нелегким даже в доантибиотическую эру. Многочисленные специальные исследования показали, что даже при самой высокой квалификации исследователей в оптимальных экспериментальных условиях часто только после многих десятков проб удавалось обнаружить возбудителя дизентерии. Что же мы имеем сейчас? Больной на протяжении многих месяцев или многих лет получает в огромном количестве разнообразные антибиотики и сульфаниламиды, вводимые энтерально, парентерально, в клизмах, вакцины, сыворотки, фитонциды, бактериофаг и проч. Применяются с целью местного воздействия диатермия, в том числе ректальная, непосредственное облучение ультрафиолетовыми лучами слизистой дистального отдела толстой кишки, парафиновые и озокеритовые аппликации при температуре 50—55° по 30—40 мин., ионогальванизация с кальцием интраентерально, оксигенотерапия и мн. др. Нет ничего удивительного в том, что все эти средства и методы, направленные на уничтожение специфического возбудителя, если и не достигают этой цели в полной мере, то все же создают для микроба неблагоприятные условия существования. Мало того. Применение антибиотиков и сульфаниламидов в течение длительного времени и в больших

количествах неизбежно приводит к дисбактериозу, не говоря уже о целом ряде других разнообразных нежелательных воздействий на различные органы и системы организма и прежде всего на пищеварительный тракт. Пишное развитие представителей неспецифической, но крайне опасной, совершенно нечувствительной к действию антибиотиков и сульфаниламидов флоры (стафилококки, протей и другие), по-видимому, так или иначе ограничивает развитие, снижает жизнеспособность и конкурентную устойчивость специфической дизентерийной флоры. Таким образом, обнаружение специфического возбудителя у больных хронической дизентерией — дело чрезвычайно трудное. Я поэтому никак не могу согласиться даже с таким компетентным исследователем, как И. В. Сеппи, когда он смело утверждает, что «постдизентерийные синдромы, строго говоря, не являются формой хронической дизентерии, так как инфекционный процесс при них закончен и возбудитель в организме отсутствует» (1963 : 245). В настоящее время, когда медицина не располагает эффективными средствами лечения больных дизентерией, тем более хронической, мы никогда не можем говорить с уверенностью о том, что инфекционный процесс закончен, мы можем это с большей или меньшей вероятностью только предполагать. И совсем уже невозможно говорить о том, что возбудитель в организме отсутствует. Утверждать это, по моему глубокому убеждению, нельзя никогда, ни при одной форме дизентерии, ни в одной фазе ее развития, ни у одного больного. Ведь ни один инфекционист не возьмет на себя смелость утверждать, что, если у данного больного 20—30 или 50 бактериологических анализов на дизентерийную флору дали отрицательный результат, то и 21-й, 31-й, 51-й анализ не даст положительного результата. Из сказанного следует, что «отсутствие» дизентерийной флоры у больных многолетней дизентерией не дает еще права считать их больными неспецифическим язвенным колитом. Еще совсем недавно — 6—7 лет назад — справедливо полагали, что переход хронической бактериальной дизентерии в «абактериальную» форму, когда многократные анализы давали отрицательный результат, совсем еще не означал выздоровления больного. «Напротив, в значительной части случаев заболевание продолжается в форме постдизентерийных колитов и диспепсий. По этому спорному и крайне запутанному вопросу имеется множество различных мнений» (Сеппи, 1963 : 244). Такой взгляд на вещи в наибольшей степени соответствует клиническим фактам, объективной действительности. Вот почему гораздо логичнее считать тяжелый неспецифический колит формой постдизентерийных состояний, как это предлагают А. Ф. Билибин (1958) и другие авторы. Это, несомненно, шаг в правильном направлении, он указывает на происхождение колита.

Глубина поражения кишечной стенки не может служить дифференциально-диагностическим признаком для разграничения неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Равным образом таким признаком не является и локализация язвенных поражений на протяжении кишечника. Напомним, что уже в работах самого Крона есть прямые указания на то, что «региональный илеит» может поражать различные отделы кишечника. В своей первой работе Крон с соавторами описал 14 случаев терминального или регионального илеита, который затем получил название болезни Крона (Crohn et al., 1932). В более поздней работе Крон описал 9 случаев неспецифического воспалительного процесса, который распространялся не только на тонкую, но и на толстую кишку в виде язвенного гиперпластического колита (Crohn, Rosenak, 1936). «Что же касается этиологии и патогенеза процесса, то болезнь носит характер инфекции, начинаясь с лихорадки и протраций. Процесс распространяется по кишечнику как инфекция средней тяжести» (Crohn, Berg,



1938 : 33). Уоткинсон, Томсон и Голигер также сообщают о формах энтерита Крона, когда поражается проксимальная часть толстой кишки. Эти авторы подчеркивают исключительные трудности дифференциальной диагностики болезни Крона и различных илеоколитов (Watkinson et al., 1960).

Образцом терминологической путаницы и путаницы по существу, начиная уже с заглавия: «Болезнь Крона толстого кишечника», является статья Локарт-Маммери и Морсона. Авторы описывают 75 случаев болезни Крона, обращая особое внимание на клиническую картину и поражения в анальной области. Болезнь Крона вызывает либо разлитые поражения толстого кишечника, либо отдельные или множественные стриктуры. Самыми частыми симптомами, наблюдавшимися у 85% больных, были диарея и боли, у 45% — ректальные кровотечения, 80% — анальные изъязвления (Lockhart-Mummery, Morson, 1964). Судя по клинической картине, все 75 больных страдали дизентерией в более или менее тяжелой форме. Некоторые авторы считают важным отличительным признаком болезни Крона своеобразный характер некоторых осложнений (Юхвидова, Левитан, 1969). Но Кирснер (Kirsner, 1970), перечислив 50 различных местных и системных осложнений язвенного колита, вовлекающих в процесс все органы, говорит, что все эти осложнения встречаются как при региональном энтерите, так и при других поражениях тонкого или толстого кишечника. Поэтому причиной их развития следует считать воспалительный процесс в кишечнике, а не какой-нибудь специфический этиологический механизм.

Если признать, что неспецифический язвенный колит является «абактериальным» продолжением дизентерии, многое прояснится в этой чрезвычайно запутанной проблеме. Прежде всего неспецифический колит станет специфическим, он приобретет определенную, а именно дизентерийную этиологию. Тот факт, что специфический микроб, по причинам, указанным выше, не высеивается длительное время, по крайней мере, пока производятся бактериологические исследования, конечно, не может свидетельствовать против дизентерийной инфекции в прошлом. Напротив, факты показывают, что многие больные с диагнозом постдизентерийных нарушений в действительности оказываются дизентерийными больными (Зыкова, 1957). При таком подходе к решению проблемы многое становится естественным и понятным не только в этиологии, но и в патогенезе неспецифического язвенного колита.

В настоящее время считается, что этиология этого страдания неизвестна, а патогенетические механизмы в лучшем случае излагаются очень туманно. Соответствующая глава в монографии И. Ю. Юдина начинается фразой: «Этиология и патогенез неспецифического язвенного колита неизвестны» (1968 : 15).

Поскольку неспецифический язвенный колит по всем данным есть «абактериальная» фаза развития дизентерии, ее патогенез должен и может найти объяснение с точки зрения моей инфекционно-аллергической теории. Исходя из этой теории, патогенез «неспецифического» язвенного колита может быть представлен в следующем виде.

Первичной этиологической причиной является тот или иной дизентерийный микроб, который вызывает типичную, специфически дизентерийную, местную и общую аллергизацию (сенсibilизацию) организма своими токсинами и продуктами распада. Такая специфическая дизентерийная сенсibilизация элементов ретикуло-эндотелия толстого кишечника, а иногда и дистальных участков тонкого лежит в основе патогенеза не только острой и хронической дизентерии, постдизентерийного колита, постдизентерийного синдрома, но и различных «абациллярных» колитов — язвенного колита, неспецифического язвенного колита, болезни Крона

и т. п. В дальнейшем именно это длительное, часто пожизненное состояние специфической дизентерийной сенсibilизации поддерживает, во-первых, хроническое течение болезни и, во-вторых, постоянную готовность к обострениям процесса под влиянием неспецифических агентов самой разнообразной природы, которые сами по себе не имеют никакого отношения к специфически дизентерийному процессу. Как известно, именно эти разнообразные разрешающие факторы очень часто пытаются рассматривать как первичную причину процесса, приписывают им этиологическое значение и связывают их непосредственно с началом, а не с обострением процесса, что создает в этом вопросе невообразимую путаницу. Нужно только признать наличие предварительной специфической дизентерийной сенсibilизации (аллергизации) организма, тогда все станет объяснимо и понятно.

Приведу пример. Свортс на основании изучения большого клинического материала — около 400 больных — делает вывод, что «по всей вероятности, основной причиной язвенного колита является инфекция... при бактериологическом исследовании чаще всего в огромном количестве находят энтерококков. Вопрос о том, имеют ли они этиологическое значение или нет — решить было невозможно» (Svartz, 1951 : 178). Первичной причиной, вызывающей заболевание неспецифическим язвенным колитом, энтерококки не являются, эта роль принадлежит микробам дизентерийной группы, но разрешающим моментом они, конечно, могут быть и бывают. Энтерококки — этиология не колита, а обострения латентного воспалительного процесса в кишечнике, вызванного дизентерийными микробами.

В настоящее время существует обширная специальная литература, содержащая огромное количество экспериментальных и клинических наблюдений, подтверждающих аллергическую природу неспецифического язвенного колита. На это прежде всего указывает его хроническое течение с постоянными обострениями, которым часто сопутствуют типичные аллергические заболевания — крапивница, отек Квинке, экземы, ревматоидные артриты и т. п. Характерно исчезновение этих осложнений по миновании обострений колита. Первые указания на аллергическую природу неспецифического язвенного колита были сделаны сравнительно давно. Еще в 1925 г. Андреzen предположил, что аллергия играет причинную роль в развитии колита. Он сообщил, что более трети его больных обнаружили аллергические реакции на некоторые продукты, в особенности на такие белковые аллергены, как молоко (около 84% больных), яйца, а также на растительные продукты — картофель, томаты, апельсины. Состояние больных улучшалось при соответствующем изменении диеты (Andresen, 1925, 1942, цит. по: Юхвидова, Левитан, 1969 : 30). Самое замечательное в том, что после включения этих продуктов в диету в течение 24 часов (!) наступало обострение болезни (Hoffmann, Vorländer, 1964, цит. по: Юхвидова, Левитан, 1969). Обширные клинические материалы однозначно свидетельствуют о повышенной чувствительности больных неспецифическим язвенным колитом не только к некоторым продуктам питания, но также и к лекарствам, что приводит иногда к трагическим исходам (Truelove, 1960, 1961; Щетинина, 1967; Tanser, Keat, 1966, и мн. др.). На основе аналогичных исследований в последнее время получили широкое распространение элиминационные диеты, которые представляют не только важное лечебное мероприятие, но и новый метод исследования проблемы.

В своем хорошем и сравнительно полном обзоре специальной литературы о роли аллергии в патогенезе неспецифического язвенного колита Ж. М. Юхвидова и М. Х. Левитан пишут: «... нет бесспорных данных, позволяющих рассматривать сенсibilизацию к различным продуктам

питания, пыльце и т. д. как причину язвенного колита. По-видимому, способность организма к таким иммунологическим реакциям развивается уже после возникновения самого заболевания, вторично» (1969 : 32). Конечно, кто же может допустить, чтобы описанные выше пищевые факторы, обостряющие течение колита, провоцирующие рецидивы болезни и т. п., могли быть п е р в о п р и ч и н о й язвенного колита? Можно ли представить себе, чтобы после стакана молока, плитки шоколада или вдыхания аромата цветка появился у вполне з д о р о в о г о, нормального человека язвенный колит, но вызванные этими аллергенами вторичные реакции уже заболевшего, ранее сенсибилизированного организма наблюдаются очень часто. С точки зрения инфекционно-аллергической теории этиопатогенеза дизентерии их следует рассматривать как разрешающий фактор при хроническом дизентерийном колите.

Очень большое значение и с полным основанием многие авторы придают разнообразной неспецифической флоре, о которой я выше упоминал. Вполне возможно, что вульгарный протей, кишечная палочка, различные стафилококки, энтерококки, гемолитический стрептококк и т. п. могут играть роль не только разрешающего фактора, как это я допускал по отношению к дизентерии (Мохнач, 1957). Все микробы вырабатывают свои антитела, и наряду со специфической дизентерийной аллергией существует неспецифическая сенсибилизация к различным вариантам кишечной палочки, протее, стафилококкам, стрептококкам и прочим представителям кишечной флоры, часто бурно развивающимся в кишечнике больных неспецифическим язвенным колитом. Исследования сенсибилизации к кишечной микрофлоре показали, что на первом месте стоит кишечная палочка (91% случаев), затем идут стрептококк (88%), стафилококк (81%), протей (47%). Эти цифры показывают, что очень часто мы имеем дело со смешанной сенсибилизацией не к одному, а к ряду микробных аллергенов, что, конечно, при наличии общей неспецифической сенсибилизации организма сильно осложняет положение, так как увеличивает число факторов, провоцирующих обострения или рецидивы заболевания.

В большинстве случаев при язвенном колите существует специфическая для данного органа повышенная клеточная чувствительность (аллергия) к компонентам слизистой оболочки кишечника, что может обусловить аутоиммунные реакции (Bendixen, 1969; Perlmann, Broberger, 1962). «Впрочем, еще неизвестно, могут ли иммунные реакции играть роль „пускового“ механизма в начальной фазе заболевания» (Bendixen et al., 1970). Добавлю от себя: конечно, не могут. Начальная фаза связана с внедрением инфекта шигеллы — подлинного пускового механизма всей дальнейшей патологии, всех дальнейших острых и хронических несчастий. «Иммунные» же реакции (аллергические, разумеется) могут вызывать в дальнейшем только рецидивы, обострения, осложнения уже имеющегося патологического инфекционного процесса дизентерийного происхождения. Чрезвычайно интересны указания ряда авторов на то, что в развитии колита нередко играет роль пыльца растений, что, по их мнению, может объяснить частоту весенних обострений болезни (Rowe et al., 1955, и др.).

Характер воспалительной реакции при неспецифическом колите также ясно указывает на его аллергическую природу. В отличие от обычного воспаления, характеризующегося лейкоцитарной инфильтрацией, типичными гистологическими изменениями, для этого колита характерна массивная гистолимфоцитарная инфильтрация слизистой и подслизистой толстой кишки (Юхвидова, Левитан, 1969, и др.). Часто встречающаяся эозинофилия также подтверждает, что неспецифический колит — аллергическое заболевание (Mörl, Ondruf, 1950, цит. по: Юдин, 1968). Эозинофилия — обычный характерный симптом аллергии. То же относится к кининам — группе полипептидов с выраженными биологическими свойствами

(сокращение гладкой мускулатуры, повышение сосудистой проницаемости и проч.). Они играют роль в патогенезе разных воспалительных процессов, включая острый артрит, астму, реакцию Шварцмана (Kirsner, 1970). Все эти воспалительные процессы — типично аллергические, и вполне естественно, что кинины играют аналогичную роль и в патогенезе язвенного колита.

В заключение необходимо коснуться одного вопроса, имеющего очень важное эпидемиологическое значение. На симпозиуме по актуальным вопросам эпидемиологии и профилактики дизентерии 4—6 VI 1968 в Москве в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Министерства здравоохранения СССР Р. В. Эпштейн-Литвак обратила внимание на этиологию так называемых прочих острых и хронических кишечных заболеваний, которые за рубежом называют диареей, а на симпозиуме называли сходными с дизентерией заболеваниями. Поскольку заболеваемость дизентерией, подтвержденной бактериологически, за последние годы не превышает 30—40%, доля «прочих» составляет 60—70%, и поэтому этиология прочих диарей — вопрос первостепенного значения. Р. В. Эпштейн-Литвак (1969), указывая на то, что в связи с широким применением антибиотиков в последние годы появилось очень много больных дисбактериозом кишечника, считает, что в этом причина дисфункций кишечника. Твердо установлено, что лечение этих больных антибиотиками не дает эффекта и поэтому таких больных нельзя считать инфекционными. Из всего этого логически следует, что острые и хронические кишечные заболевания «с правильных позиций» нужно разделить на две группы: дизентерию и дисбактериоз. Подобное объединение всех острых и хронических заболеваний по признаку отсутствия дизентерийной флоры, точнее, — отрицательных результатов посевов, представляет прогрессивное начинание. Во-первых, исключается бесконечное количество ятрогенных «нозологических единиц», о которых шла речь выше. Во-вторых, правильно подчеркивается осложняющая процесс роль дисбактериоза — той микробной путаницы в кишечнике, которая вызывается бессмысленно широким применением антибиотиков на огромных контингентах больных, страдающих не только кишечными, но и многими другими микробными заболеваниями. Но дисбактериоз нельзя рассматривать как первичный этиологический момент, именно потому, что он вызывается антибиотиками, которые начали вводить не здоровому, а уже больному человеку. Антибиотики при кишечных заболеваниях в огромном большинстве случаев не вылечивают, а подлечивают больных, затушевывают острые проявления болезни, переводя ее в хроническую форму, склонную к постоянным обострениям. Поэтому придавать первичное этиологическое значение дисбактериозу — значит просто совершать элементарную логическую ошибку.

На симпозиуме горячо обсуждались многие вопросы эпидемиологии дизентерии и в их числе вопрос: снижается или не снижается у нас заболеваемость дизентерией? Я уже приводил данные о том, что она не снижается и все меры, принимаемые нашим здравоохранением, оказываются безрезультатными. Кроме того, пока каждый врач совершенно произвольно может зачислить любой случай нераспознанной дизентерии, куда хочет, и назвать его, как ему угодно — неспецифическим колитом, постдизентерийным колитом, болезнью Крона, илеитом, геморрагическим язвенным колитом, правосторонним язвенным колитом, сегментарным язвенным колитом, правосторонним региональным колитом, региональным илеитом, острой инфекционной диареей, но только — боже сохрани! — не дизентерией, как можно судить о снижении или росте заболеваемости дизентерией при такой невероятной путанице. Выход из этого печального положения может быть только один. Необходимо разделить дизенте-

рию на две формы — бациллярную и «абациллярную», признать все вышеперечисленные формы кишечных заболеваний «абациллярной» дизентерией, а самое главное — применять при их лечении иодионол и амилоидин, широкое применение которых абсолютно показано при данных заболеваниях, как бы ни рассматривать их этиологию.

## Глава XXIV

### ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЯЗВЕННЫХ КОЛИТАХ

Лечение больных неспецифическим язвенным колитом, как и другими воспалительными заболеваниями кишечника, — в настоящее время одна из самых сложных и трудных задач современной медицины. «Консервативное лечение язвенного колита не изменилось заметным образом за последние годы. Исключением являются, может быть, только еще недостаточно изученные иммунодепрессивные средства. Лечение остается симптоматическим, эмпирическим, индивидуализированным и продолжительным. Несмотря на нынешнее увлечение азульфидином и преднизоном, нужно сказать, что специфических средств лечения язвенного колита не существует» (Kirsner, 1970 : 81). Итак, по компетентному утверждению Кирснера, специфической терапии при язвенном колите не существует. Это и понятно, поскольку этиологию неспецифического язвенного колита принято считать неизвестной.

Весьма знаменательно, однако, что самые авторитетные и компетентные клиницисты (Билибин, Щетинина, 1963, и мн. др.) в комплекс лечебных мероприятий обязательно включают борьбу с инфекцией и интоксикацией.

«Исследований, которые позволяют контролировать действие антибактериальных препаратов при язвенном колите, мало, а как они действуют на флору толстых кишок в результате их 6—8-недельного применения — неизвестно» (Kirsner, 1970 : 82). Кирснер считает, что «необходимы новые, более эффективные, чем стероиды и сульфаниламиды, противовоспалительные средства, которые можно было бы применять в течение длительного времени» (там же : 82). Ведь бесконечные указания о необходимости рационального применения антибиотиков и сульфаниламидов носят чисто теоретический, даже просто формальный характер. Действие этих препаратов на течение любого инфекционного заболевания находится вне нашего контроля, оно неуправляемо, а конечный результат ни в одном индивидуальном клиническом случае непредсказуем. Делать попытки разобраться в их действии — то же, что решать одно уравнение со многими неизвестными.

За последние 20 лет широкое распространение получило применение при язвенном колите стероидных препаратов, несмотря на связанный с этим риск тяжелых осложнений. Применение их вызвало горячие споры. Как выяснилось вначале, эти соединения не излечивают язвенного колита, не предупреждают рецидивов болезни и не заменяют обычных методов лечения (Lennard-Jones et al., 1965, и др.) Тем не менее, по мнению многих клиницистов, при разумном применении они являются полезными вспомогательными лечебными средствами. По мнению Кирснера (Kirsner, 1970), первый курс стероидной терапии является обычно самым эффективным. Повторное или с перерывами проводимое лечение может привести к развитию «стероидной выносливости» со снижением клинического эффекта. Продолжительное применение стероидов допустимо только в малых дозах (например, 2,5—10 мг преднизона) и только при благо-

приятном течении колита и хорошем общем состоянии больного. Длительное применение стероидов в больших дозах может вызвать такие осложнения, как остеопороз, сахарный диабет, гипертонию и суперинфекции. Если умеренные дозы стероидов не дают полного и постоянного контроля над болезнью, нужно подумать о других методах, может быть даже о хирургических. «Сульфаниламиды, антибиотики, кортизон и кортикотропин (АСТН) при хроническом язвенном колите являются паллиативными, а не лечебными средствами. Очень печально, что их продолжают применять. Применение антибиотиков и сульфаниламидов приводит к развитию резистентных штаммов и может маскировать тяжелые осложнения... Хирургические операции показаны в небольшом проценте случаев» (Felsen, Wolarsky, 1953 : 1072). Можно предположить, что в ряде случаев, когда применение стероидов сопровождается некоторым успехом, это вызывается их способностью подавлять гиперергические сосудистые и тканевые воспалительные реакции, словом, — состояние сенсibilизации. Аналогичное действие оказывают, по-видимому, такие препараты, как аспирин, салипирин, салицилаты и т. п., а также препараты кальция (Карнаухов, 1963), понижающие проницаемость сосудов.

Остановлюсь на одном модном препарате, который повсюду вызвал преувеличенно высокую оценку. Это — азульфидин (салазопирин, сульфасалазин), представляющий по химическому строению салицил-азо-сульфопиридин. Он предложен для применения при язвенном колите шведским ученым Свортс и считается самым крупным вкладом в терапию этого заболевания. Считают, что хороший по сравнению с другими сульфаниламидами эффект этого препарата объясняется его способностью избирательно накапливаться в соединительной ткани толстой кишки, где он разлагается на 5-аминосалициловую кислоту и сульфопиридин. Можно думать, что таким образом осуществляется продолжительное антимикробное действие сульфопиридина и десенсибилизирующий эффект 5-аминосалициловой кислоты. Однако, как показывают клинические данные, азульфидин оказывает положительный эффект только при легкой и среднетяжелой формах язвенного колита. Сама Свортс при лечении азульфидином 403 больных язвенным колитом получила значительное улучшение и ремиссию у 77.2% больных, треть которых впоследствии потребовала повторного или трехкратного применения препарата (Svarts, 1956). К тому же, по литературным данным, в 16—22% случаев наблюдается непереносимость азульфидина (Watkinson et al., 1960; Watkinson, 1961; Lennard-Jones et al., 1965).

Такие же примерно результаты применения салазопирина приводят Ж. М. Юхвидова и М. Х. Левитан. Они применили импортный салазопирин у 78 больных неспецифическим язвенным колитом (с острым течением болезни — 3, рецидивирующим — 42 и хроническим непрерывным — 33). У 47 наступило значительное улучшение, у 11 — клиническая ремиссия, у 20 не получено терапевтического эффекта, и 9 из них было оперировано. Авторы предпочитают говорить о клинической ремиссии, а не о выздоровлении, так как нельзя было исключить возможность возобновления заболевания. При крайне тяжелых острых и хронических формах назначение азульфидина не прекращало прогрессирования процесса (Юхвидова, Левитан, 1969). Мне кажется, что о таком лечебном средстве, с помощью которого не вылечили ни одного человека, с особым восторгом говорить нельзя.

В 1967 г. Фармакологическим комитетом был разрешен для клинического испытания аналогичный советский препарат салазопиридазин, полученный под руководством Г. Н. Першина. При клинических испытаниях на 69 больных язвенным колитом у 55 больных наступила клиническая ремиссия, у 14 лечение было безуспешным.

И. Ю. Юдин (1968) утверждает, что он никогда не наблюдал выздоровления от тяжелого неспецифического язвенного колита при консервативном лечении и считает, что в лучшем случае оно может привести к более или менее длительной ремиссии. Нельзя не согласиться с исследователями, которые утверждают, что неспецифический язвенный колит — терапевтически неизлечимая болезнь (Crohn, Rosenak, 1936, и мн. др.). Это несомненно связано с тем фактом, что «этиология неспецифического язвенного колита до сих пор не выяснена и, следовательно, не существует причинной терапии» (Юхвидова, Левитан, 1969 : 167).

Для того чтобы ясно представить себе, что такое хирургическое вмешательство при неспецифическом язвенном колите, нужно быть или хирургом-энтерологом, вынужденным производить эти калечащие больных операции, или больным, который имел несчастье перенести хотя бы самую легкую из них. Все же попытаемся в самом кратком общем очерке дать некоторое понятие об этих операциях, которые, по общему мнению, относятся к категории самых тяжелых хирургических вмешательств. Надо ли говорить о том, что решение вопроса, продолжать ли консервативную терапию или настал момент для хирургического вмешательства, является одним из самых сложных и ответственных, какие только могут возникнуть перед терапевтом и хирургом. Совершенно невозможно предвидеть дальнейшее развитие процесса, так как и некоторое улучшение, и резкое, а то и роковое ухудшение одинаково вероятны в любой момент. В такой ответственной дилемме нередко немалую роль играет элемент случайности.

К хирургическим методам обращаются, как правило, в очень тяжелых случаях заболевания, когда поражены весь толстый кишечник, прямая кишка и часто дистальные отделы тонкого кишечника. Поэтому, теоретически говоря, следует удалить, и удалить радикально, в пределах здоровых тканей, не оставляя патологических очагов, по крайней мере всю толстую кишку, сигмовидную и прямую, а во многих случаях также некоторую часть дистального отдела тонких кишок. Крайне желательным, конечно, является такой вариант хирургического вмешательства, который представляет наложение илеоректального анастомоза между здоровым дистальным участком тонкой кишки и здоровым участком прямой, непосредственно прилегающей к анусу. Однако, как видно из специальной литературы, эта идеальная схема на практике осуществляется успешно только в очень редких случаях, так как вполне здоровой прямой кишке никогда не бывает. Обратимся к специальной литературе.

В. Б. Габриэль (Gabriel, 1952) провел шесть операций наложения илеоректального анастомоза и наблюдал больных от 1 до 4 лет. У 5 больных появился рецидив, потребовавший наложения илеостомы, а шестой больной умер от кишечной непроходимости. Гарлок и Лайонс (Garlock, Lyons, 1954) из 145 больных с поражением прямой кишки наложили илеоректальный анастомоз только у 7, причем 2 из них умерли, а одна больная была спасена только наложением илеостомы. Каттель — хирург, обладающий очень большим опытом по лечению язвенного колита (из 871 лечившихся оперировано 413), отважился наложить илеоректальный анастомоз только 5 больным правосторонним колитом (Cattell, Sach, 1948; Cattell, 1953a, 1953b). Голигер (Goligher, 1961) также считает, что илеоректальный анастомоз нельзя накладывать при поражениях прямой кишки, а можно прибегать к этой операции только в редких случаях регионарного колита. «Было бы большим счастьем как для хирурга, так и для самого больного, если бы после удаления толстой кишки удавалось полностью излечить прямую» (Юхвидова, Левитан, 1969 : 238). «Практика, к сожалению, показывает, что если толстая кишка, даже будучи выключенной, совершенно не поддавалась консервативному лечению и ее пришлось удалить, то оставшаяся, хотя бы и маленькая, культя прямой кишки также не под-

дается консервативному лечению и не может служить для создания илеоректального анастомоза» (там же : 231).

Ссылаясь на собственные клинические результаты, Ж. М. Юхвидова и М. Х. Левитан (1969) указывают, что из 78 больных, у которых при колэктомии была оставлена пораженная прямая кишка, у 65 не удавалось добиться никакого улучшения в состоянии прямой кишки, несмотря на упорное общее и местное лечение. Они почти не наблюдали больных, у которых после колэктомии состояние прямой кишки позволило бы наложить илеоректальный анастомоз. «К такому выводу приходит также большинство хирургов как в Великобритании, так и в Америке» (Morgan, письмо, цит. по: там же : 239). Как видно из приведенных данных, восстановление кишечной проходимости путем наложения илеоректального анастомоза практического применения не получило и получить не может.

Широкое применение при лечении неспецифического язвенного колита получила илеостомия, предложенная в 1913 г. Брауном. Целью этой операции является предоставление относительного покоя выключенной толстой кишке, в которую более не поступает содержимое верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Наложение илеостомы содействует некоторому ослаблению воспалительного процесса в толстом кишечнике, позволяет расширить диету больных, назначить им полноценное питание. Это приводит к улучшению общего состояния больных, повышению веса тела и проч. Вначале хирурги накладывали временную илеостому, надеясь, что покой и орошение толстого кишечника лекарственными растворами приведут к его излечению и дадут возможность затем хирургическим путем восстановить нормальные анатомические отношения. Однако обширная клиническая практика вскоре показала, что об излечении выключенной толстой кишки не может быть и речи. При попытках восстановления проходимости кишечного тракта наблюдали рецидивы заболевания. Оказалось, что после наложения илеостомы язвенный процесс в толстой кишке не затихает, а, напротив, постоянно грозит тяжелыми осложнениями (Cattell, 1953b; Counsell, 1956, и мн. др.). Катл (Cattell, 1953b) считает, что наблюдение за илеостомой и ответственность за судьбу оперированного больного хирург должен нести до своей смерти или до смерти больного.

По мнению Ж. М. Юхвидовой и М. Х. Левитана, если колит не поддавался консервативному лечению, то ни наложение илеостомы само по себе, ни самое энергичное дальнейшее консервативное лечение отключенной толстой кишки никогда не приведет к полному выздоровлению. Авторы пишут: «Из 33 наблюдаемых нами больных, перенесших наложение илеостомы, или противоестественного ануса, на толстую кишку, 7 больных умерли после операции, у 23 отключенную часть кишечника впоследствии пришлось удалить, а у 3 больных мы будем вынуждены это сделать в ближайшем будущем. Как видно из приведенных данных, илеостома в лучшем случае может дать некоторое улучшение общего состояния больного, но никоим образом не приведет к выздоровлению» (Юхвидова, Левитан, 1969 : 234). Большинство хирургов в настоящее время считают, что при неспецифическом язвенном колите самым рациональным методом хирургического лечения является удаление всей толстой кишки вместе с прямой и наложением постоянной илеостомы (Cattell, 1953a, 1953b; Goligher, 1961, и мн. др.). Несмотря на улучшение хирургической техники, такая операция представляет, конечно, тяжелое вмешательство, которое даже при квалифицированном выполнении оставляет больного навсегда калекой. Смертность после операции илеостомии при остром язвенном колите очень велика — 50.5—66% (Cattell, Sachs, 1948; Crile, Thomas, 1951).



С илеостомией связано большое число разнообразных осложнений. Чаще всего встречаются непроходимость кишечника и перитонит. Непроходимость может развиваться как непосредственно после операции, так и в более поздние сроки и, конечно, требует срочного хирургического вмешательства. Перитонит является вторым по частоте послеоперационным осложнением, которое представляет не меньшую опасность, чем непроходимость.

Особенности развития перитонита и тяжелого его течения при неспецифическом язвенном колите определяются крайним истощением больного, нарушениями водно-солевого баланса и гипопроотеинемией. После такой тяжелой операции, как колэктомия, наступает дальнейший упадок сил у больного, и до того крайне изнуренного и истощенного. Все это делает перитонит при неспецифическом язвенном колите грозным осложнением.

Наиболее распространенным осложнением, связанным с наложением илеостомы, является так называемая дисфункция илеостомы, т. е. частичная непроходимость илеостомы благодаря нарушению ее функции. По данным разных авторов, дисфункция илеостомы встречается в 25—100% случаев (Юхвидова, Левитан, 1969). Дисфункция илеостомы обычно возникает спустя 1—3 недели после операции, хотя описаны случаи и более позднего ее возникновения. Сущность этого тяжелого осложнения заключается в частичной непроходимости илеостомы, которая, в том случае, если не будут приняты экстренные и эффективные меры, может привести к образованию стеноза и полной непроходимости. Первые симптомы дисфункции илеостомы заключаются в появлении сильных схваткообразных болей в животе, тошноты, рвоты, вздутия живота, озноба. Как это ни странно, из илеостомы выделяется очень большое количество жидкости — 2—3 литра в сутки. Жидкость коричневатого-зеленого цвета с примесью гноя и крови, иногда напоминает по консистенции рисовый отвар. Лечение дисфункции илеостомы представляет нелегкую задачу. Если консервативные методы (аспирация со стороны желудка, введение мягкого зонда, катетеризация) не дают результатов, не остается ничего другого, кроме повторного хирургического вмешательства. Приходится рассечь фиброзное кольцо, иногда произвести полное иссечение его или даже создать новую илеостому. Нетрудно представить себе состояние больного после этих последовательных очень тяжелых хирургических операций на истерзанном болезнью и «лечением» кишечнике.

Среди целого ряда других осложнений следует отметить пролапс, при котором подвздошная кишка может выпадать из илеостомы на 12—15 см, свищи в области стомы, западение илеостомы, прогрессирующий стеноз, раздражение кожи, экземы и многое, многое другое. Все больные с этими тяжелыми осложнениями после илеостомы требуют тщательного ухода и упорного длительного лечения. К сожалению, существующие в настоящее время методы ухода за илеостомой никак нельзя признать удовлетворительными. Таким образом, в результате хирургического «лечения» одного заболевания — колита — больной получает взамен целую серию страданий, требующих упорного лечения, ухода, внимания, забот, а нередко и повторных хирургических вмешательств.

Как видно из сказанного, одна илеостомия не может обещать больному сносного существования. Оставление толстого кишечника, т. е. главной анатомической территории, на которой развивается патологический процесс при неспецифическом язвенном колите, мало изменяет положение в лучшую сторону. Несмотря на некоторое субъективное улучшение после илеостомии, оставление главного очага кишечной патологии с его пыльным микробным населением и постоянной угрозой всевозможных осложнений не гарантирует, конечно, даже самого скромного успеха. Лечение выключенной илеостомией толстой кишки, как пишет И. Ю. Юдин, является

сложной и до сих пор неразрешенной проблемой. «Мы пробовали промывать ее марганцовокислым калием, таннином, ромашкой, шалфеем, азотнокислым серебром, рыбьим жиром, различными антибиотиками и сульфаниламидами; с целью борьбы с анаэробными микроорганизмами вводили в кишку кислород. Ни одно из этих средств не имело преимуществ перед другими» (Юдин, 1968 : 165), добавим от себя, — столь же неэффективными. Не был применен только йодинол.

В историях болезни оперированных по поводу неспецифического язвенного колита состояние больного часто определяется не только как удовлетворительное, но даже как хорошее. Приведу поражающий пример такого самообольщения хирургов результатами своей работы. За период с 1947 по 1965 год в объединенных бирмингемских госпиталях было прооперировано (илеостомия и удаление толстого кишечника) 442 человека. Из них умерло 85, причем в 46 случаях летальный исход был непосредственно связан с операцией. Авторы указывают на то, что при продолжении болезни свыше 10 лет создается серьезная угроза рака. Эта угроза не снимается и операцией, если оставляют часть толстой кишки. Оценивая результаты своих операций, авторы утверждают, что из общего числа оперированных у 91 человека состояние здоровья было хорошим или даже отличным: они могли плавать, бегать на коньках и даже . . . танцевать (Daly, Brooke, 1967). Хочется спросить: как можно состояние человека с калоприемником на животе, т. е. человека жестоко искалеченного, определять как хорошее и даже отличное? Танец с калоприемником на животе — это же танец мертвых! И об этом серьезно пишут в серьезном научном журнале!

Никто не может отрицать того, что, поскольку терапевтических средств лечения не существует, операция иногда показана, даже жизненно необходима, она спасает жизнь больного. Но лучше просто сказать, что больной выписан с пожизненной илеостомой — и все. «Илеостомия — это та дорогая цена, которую платит больной за сохранение своей жизни» (Gardener, цит. по: Юхвидова и Левитан, 1969 : 226), платит постоянно, ежедневно, ежеминутно в течение всего остатка своей безрадостной и короткой жизни.

Часто единственным основанием для утверждения, что больной выписан в удовлетворительном или даже хорошем состоянии, служит прибавка в весе, которая, конечно, является положительной характеристикой, но сама по себе не гарантирует сносного существования такого изуродованного больного. Очень часто дальнейшее течение болезни принимает удручающий характер.

Очень важно поэтому было бы иметь объективные сведения о состоянии всех оперированных больных хотя бы через 3—5 лет после операции. К сожалению, даже в монографических исследованиях этих данных обычно не бывает. А ведь только такие, пусть даже не очень отдаленные результаты дают возможность судить о том, какую пользу принесла больному операция.

По поводу этих историй болезни, как и огромного большинства других, которые приводятся как нашими, так и зарубежными авторами, хочется сделать следующие замечания. Как правило, не сообщается, сколько анализов на дизентерийную флору было сделано при поступлении больного. Как известно, для получения положительного результата надо иногда сделать десятки анализов. 5—10 анализов с отрицательным результатом не дают основания отрицать наличие дизентерии, особенно у больных с ее типичной клинической картиной.

Поскольку патогенная роль микробного фактора при неспецифических колитах не подлежит сомнению, применение антисептических средств при язвенном колите в принципе признается весьма желательным. Беда в том, что все применяемые антисептики по тем или иным причинам поло-

жительного эффекта не дают. Иодиол и амилоиодин обладают широчайшим спектром антимикробного действия, антивирусным и фунгицидным эффектом, нетоксичны, их можно применять перорально и в клизмах в больших количествах и продолжительное время.<sup>1</sup> Очень важным свойством иодиола и амилоиодина является их регенеративный эффект, доказанный на широком и разнообразном клиническом материале. Применение этих иодполимеров при тяжелых химических ожогах пищевода, язвенных дизентерийных процессах, трофических язвах и т. п. дало блестящий эффект. Не подлежит сомнению, что свойство иодполимеров восстанавливать ткани при таких тяжелых поражениях может содействовать быстрому восстановлению слизистой оболочки кишечника в местах язвенных дефектов.

Независимо от того, считать ли справедливой инфекционно-аллергическую теорию дизентерии или нет, не может быть сомнения в том, что широчайший антисептический спектр иодиола и амилоиодина, их полная нетоксичность и регенеративный эффект с успехом могут быть использованы при язвенных колитах.

## Глава XXV

### ПРИМЕНЕНИЕ ИОДИОЛА В ВЕТЕРИНАРИИ

Потери от различных заболеваний животных, особенно в странах развитого животноводства чрезвычайно велики. Например, в США потери от различных болезней животных составляют 2,8 млрд долларов в год, или 11% дохода от животноводства. Наибольший ущерб приносят респираторные, желудочно-кишечные болезни, вибриозы, вирусные инфекции, маститы. В последнее время увеличивается число антибиотикорезистентных форм микроорганизмов, что затрудняет лечение животных, представляет определенную угрозу для людей и создает трудности для экспорта. В докладе о Национальной программе сельскохозяйственных исследований говорится, что инфекционные болезни создают препятствия к обеспечению населения достаточным количеством полноценного животного белка. Предполагают, что потери от болезней животных к 2000 г. удвоятся, так как интенсификация производства животноводческой продукции неизбежно обострит проблему лечения животных (Экспресс-информация, 1969, 17).

В СССР различные заболевания сельскохозяйственных животных и птиц также приносят животноводству огромный экономический ущерб. Наиболее распространенным из этих заболеваний является диспепсия новорожденных поросят-сосунков, телят-молочников и т. п., словом, диспепсия раннего возраста. «Среди болезней органов пищеварения у поросят диспепсия занимает свыше 75%» (Никитишин, 1970 : 94).

Ввиду того что термин «диспепсия» чрезвычайно часто встречается в литературе и в официальной документации и, так сказать, узаконен, необходимо остановиться на содержании этого понятия. В переводе с греческого «диспепсия» означает нарушение пищеварения, несварение. Таким образом, диспепсия — симптом болезни, а не нозологическая единица, т. е. не болезнь с определенной этиологией, вызываемая определенной причиной. Термином «диспепсия» обозначают различные по своей природе заболевания, что, конечно, представляет большие удобства для практических ветеринарных работников, которые заносят в эту категорию множество случаев с неясной или сомнительной этиологией.

<sup>1</sup> Схему применения иодиола при кишечных инфекциях различной этиологии см. на стр. 192.

«Статистический учет заболеваемости и смертности от диспепсии, к сожалению, не ведется, и это заболевание отражается в отчете наряду с прочими болезнями. Между тем практические ветеринарные работники перегружены указаниями, рекомендациями, рецептами в борьбе с диспепсией и нередко затруднены в выборе наиболее экономических и радикальных средств, которые обеспечили бы высокую профилактическую и лечебную эффективность. К сожалению, эти средства не всегда дают хорошие результаты. . . Такое положение явилось результатом несоответствия между направленностью научных изысканий и их многообразием, а также неупорядоченностью накопленных научных данных, с одной стороны, и запросами ветеринарной практики — с другой. . . Для профилактики и лечения диспепсий широко применяют различные антибиотики, сульфаниламидные, витаминные, диетические и другие препараты. Хозяйства затрачивают большие средства на приобретение их, а эффективность зачастую получают невысокую. . . Такое разнообразие применяемых средств говорит о том, что этиология и дифференциальная диагностика этого заболевания требуют дальнейшего изучения» (Савушкина, 1965 : 75).

В передовой статье журнала «Ветеринария» (1965, 2 : 3) говорится: «Много еще нерешенных задач и в области борьбы с незаразными болезнями сельскохозяйственных животных. Причины многих из них (особенно болезней органов пищеварения и дыхания) все еще остаются неизученными. Сюда можно отнести в первую очередь диспепсии молодняка. . . Необходимо улучшить и расширить научные работы по созданию новых биологически активных веществ и разработке методов их применения в животноводстве (антибиотиков, биостимуляторов и др.)». Приведенная цитата отражает официальную точку зрения на то положение, какое в настоящее время существует в этой важнейшей области ветеринарии. В статье дается компетентный анализ положения и делаются выводы, с которыми нельзя не согласиться. Этиология заболевания неизвестна, применяемые сейчас лекарственные средства весьма многочисленны, но малоэффективны. В специальной литературе по ветеринарии имеет место такая же переоценка клинической эффективности предлагаемых препаратов, что и в медицинской литературе, тем более что главные лекарственные препараты — антибиотики — одни и те же.

В качестве иллюстрации приведу примеры из научно-производственного журнала Министерства сельского хозяйства СССР «Ветеринария» за 1970—1971 гг. Очень интересные данные находим в авторитетной обзорной статье И. Е. Мозгова «Сравнительная оценка антибиотиков тетрациклиновой группы» (1971). Автор обращает внимание на эту группу, так как «в 1969 г. из всех антибиотиков, применяемых в животноводстве, 92% падало на тетрациклин, в том числе 89% на хлортетрациклин. . . в ближайшие годы они должны широко применяться в ветеринарии. . . Анализируя свои данные и данные других исследователей по изучению токсичности и побочного влияния антибиотиков разных групп (пенициллины, тетрациклины, левомицетин, макролиды), отмечаем, что неблагоприятное влияние на животных наиболее выражено у хлортетрациклина. При длительном применении в терапевтических дозах он вызывает существенные дегенеративные изменения в почках и в печени у животных, имевших незначительные патологические процессы в этих органах; другие тетрациклины такого отрицательного влияния не оказывают. . . Хлортетрациклин имеет широкий спектр противомикробного действия и весьма эффективен при желудочно-кишечных заболеваниях, но при незначительном завышении доз он часто (особенно у молодняка) вызывает дисбактериоз, а затем суперинфекцию. При заниженных дозах или больших интервалах между введениями антибиотиков развивается специфическая

резистентность животных, и, по литературным данным, она легче возникает при использовании хлортетрациклина» (там же : 82—83).

Одним из наиболее убедительных доказательств того, что со многих точек зрения тетрациклин не удовлетворяет запросов ветеринарии и медицины, является тот факт, что вскоре после начала его клинического применения появилось много работ по целенаправленному усовершенствованию молекулы тетрациклина. За рубежом уже описано более 100 препаратов, полученных путем метилирования тетрациклина. Из них терролидинометилтетрациклин и тетрализин в 2500—3000 раз лучше растворяются в воде, чем тетрациклина основание (Мозгов, 1971). Одной из задач совершенствования соединений тетрациклиновой группы является замедление поступления их в кровь. Одним из таких препаратов пролонгированного действия является дитетрациклин, полученный В. В. Соболевым и сотрудниками в 1966 г. путем конденсации тетрациклина, формальдегида и дебензилэтилендиамина. Дитетрациклин задерживается в организме птиц, поросят и ягнят 7—14 дней. И. Е. Мозгов полагает, что это важно для проявления лечебного и профилактического влияния препарата, и считает дитетрациклин интересным и перспективным. Однако при оценке препаратов пролонгированного действия необходимо, помимо лечебного и профилактического эффекта, принимать во внимание, что те концентрации антибиотика, которые создаются таким образом в течение длительного времени в организме больного животного, способствуют появлению устойчивых форм патогенных микробов.

В этом смысле представляют интерес работы по определению концентраций антибиотиков в различных органах через определенные промежутки времени после введения препарата. По данным К. Н. Замятина (1970), бактериостатическая концентрация хлортетрациклина, окситетрациклина и тетрациклина для 11 штаммов золотистого стафилококка, 10 — белого и 7 — гемолитического стрептококка составила 0.47—0.94 мкг на 1 мл среды. После инъекции дибиомицина ягнятам, больным бронхопневмонией, животных убивали через 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13 суток и определяли содержание хлортетрациклина в различных органах. В количестве 1.99—1.06 мкг в течение 3 суток регистрировали тетрациклин в легких и лимфатических узлах средостения, а в крови, сердце и селезенке — в количестве 1.28—0.03 мкг в течение 11—13 суток. Наибольшее количество хлортетрациклина обнаружено в почках (16.4—0.04 мкг) и печени (3.42—0.04). Очень интересно, что в пораженных участках легкого концентрация хлортетрациклина была значительно ниже (0.56—0.13 мкг), чем в здоровой ткани, — ниже бактериостатической концентрации антибиотика. Так как такие низкие концентрации хлортетрациклина создают устойчивые штаммы микробов, необходимо было бы повысить дозы антибиотиков, но, как показывают многочисленные литературные данные, тетрациклины, особенно хлортетрациклин, концентрируются в печени и почках, с чем и связаны поражения этих органов. Возникает заколдованный круг: чтобы получить эффективную концентрацию в одном органе, приходится создавать токсичную концентрацию в других, в том числе таких жизненно важных, как печень и почки.

И. Е. Мозгов возлагает некоторые надежды на то, что в настоящее время хорошо освоено производство тетрациклина и окситетрациклина и рекомендует их для использования в широкой практике несмотря на то, что, по его словам, «анализ экспериментальных и клинических данных показывает, что у основных препаратов тетрациклинового ряда нет большой разницы в химиотерапевтическом и химиопрофилактическом действии» (Мозгов, 1971 : 82). Очень трудно представить себе, чтобы эти надежды оправдались. Из ста с лишним метилированных тетрациклинов ни один, по-видимому, не привел к существенному изменению положения — иначе

зачем было бы получать их в таком количестве? Так что же хорошего может дать возвращение к первым, явно несовершенным препаратам этой группы соединений либо применение других, еще менее эффективных антибиотиков?

Число работ, посвященных изучению действия различных антибиотиков, главным образом группы тетрациклинов, при диспепсии очень велико. Это, так сказать, официальное признание того, что наряду с алиментарным фактором в этиологии диспепсии важную роль играет фактор микробный.

Диспепсию молодняка относят к незаразным заболеваниям. Это, конечно, правильно в том смысле, что диспепсия — не контагиозное или, вернее, малоконтагиозное заболевание. Диспепсия, разумеется, в этом отношении не похожа на ящур или сибирскую язву. Однако даже авторы, которые подчеркивают первостепенную роль алиментарного фактора в возникновении диспепсии, считают возможной передачу заболевания здоровым животным путем выделения патогенной микрофлоры, опасной для остального поголовья (Зусмановский, 1970). Отнесение диспепсий к группе незаразных заболеваний отвлекает мысль исследователя от изучения роли микробного фактора в этиопатогенезе диспепсий. Заболевание может быть неинфекционным, малоконтагиозным, но это нисколько не мешает именно микробному фактору играть в патогенезе этого заболевания основную роль и даже приобрести прямое этиологическое значение. Изучение новейшей специальной литературы показывает со всей очевидностью, что при диспепсии дело так именно и обстоит.

По тяжести течения различают диспепсию простую и токсическую, при которой сильно выражены симптомы более или менее тяжелой интоксикации. Это деление условно, так как токсическая диспепсия нередко развивается из простой, если животных своевременно не лечить или лечить неправильно.

Как показывает опыт, в патогенезе диспепсий очень большая роль принадлежит неполноценному и неправильному питанию стельных коров, супоросных свиней и т. п. Предрасположение к диспепсии у поросят, если можно так выразиться, возникает еще до их появления на свет. При неправильном питании супоросных свиноматок у них возникают нарушения обмена (ацидоз, ацетонемия, уробилинурия и т. д.), вызывающие в свою очередь нарушения внутриутробного развития плода. Рождаются хилые, слабые животные, у которых клинические симптомы диспепсии появляются уже в первые дни жизни.

Высокоавторитетный коллектив авторов под руководством К. И. Вертинского приводит интересные данные, показавшие на материале 150 телят, павших от токсической диспепсии и убитых на разных стадиях заболевания, что в патогенезе болезни большую роль играет токсикоз, вызванный главным образом токсинами, поступающими из желудочно-кишечного тракта, где развиваются тяжелые и ранние патологические изменения (Вертинский и др., 1965). «При бактериологическом исследовании кишечной микрофлоры у телят, павших от токсической диспепсии, преобладала грамотрицательная микрофлора, постоянно выделяли ее токсигенные штаммы. Внутренние органы (сердце, печень, почки, селезенка), костный мозг, кровь исследованных свежих трупов, как правило, были стерильны. При убое телят в начальной стадии заболевания (через несколько часов после появления поноса и при слабых признаках интоксикации и обезвоживания) наряду с острыми патологическими процессами в кишечнике (очаговая гиперемия, набухание и отек слизистой, кровоизлияния) установлено преобладание грамотрицательной микрофлоры и выделены токсигенные штаммы из содержимого пищеварительного тракта» (там же : 60). Авторы указывают, что «токсической диспепсией могут болеть нормально развитые

телята (с хорошим весом при рождении, сразу встающие на ноги, с выраженным в первый час сосательным рефлексом и т. д.), в том числе и в хозяйствах с полноценным кормлением стельных коров» (там же : 59).

Некоторые авторы отмечают, что в этиопатогенезе токсической диспепсии, в особенности в полимикробных ассоциациях, большую роль играют антибиотикоустойчивые патогенные микробы. «В этиопатогенезе токсической диспепсии определенное значение имеют протей (51%), синегнойная палочка (22%), кишечная палочка (11%), стрептококки, стафилококки и перфрингенс. Ассоциации этих микробов вызывают более тяжелые и остропротекающие формы заболевания» (Проданов, 1969 : 69).

Сказанное в значительной степени относится и к так называемой простой диспепсии. Возможно, что простую диспепсию новорожденных следует рассматривать как начальную фазу токсической, в развитии которой микробный фактор играет очень важную роль.

Надо думать, что широкое применение в ветеринарии всевозможных антибиотиков и сульфаниламидов связано не только с тем, что этого требует господствующая догма в виде официальных руководящих указаний, но и с глубоким убеждением ветеринаров-клиницистов в том, что микробный фактор при диспепсии играет очень важную, а часто и решающую роль в развитии и исходе этого заболевания. Само собою разумеется, что применение с лечебными целями антибиотиков и сульфаниламидов не только не исключает, а, наоборот, предполагает проведение профилактических мероприятий в виде правильного, научно обоснованного содержания стельных коров, супоросных свиней и т. д., на что справедливо указывают все авторы работ по этой проблеме. Мне кажется, что некоторые существенные неясности в проблеме диспепсии можно устранить, если несколько уточнить терминологию. Прежде всего необходимо строго отличать все упомянутые выше предрасполагающие к заболеванию факторы, т. е. п а т о г е н е з заболевания, от э т и о л о г и и в строгом смысле слова — непосредственной причины его, т. е. от превращения условно патогенной флоры в безусловно патогенную токсическую флору. Такой подход к проблеме даст возможность избежать того противопоставления профилактических мер лечебным, какое существует в настоящее время. Все меры, направленные на рационализацию питания, содержания животных и проч., имеющие разумное научное обоснование, представляют собою п р о ф и л а к т и к у диспепсии. Весь комплекс этих мероприятий нуждается в дальнейшей научной разработке и, как всякая научная профилактика, имеет огромное значение для предупреждения заболевания. Совершенно ясно, что для спасения новорожденного теленка или поросенка важно устранить, насколько возможно, всяческую патологию у матери. Но когда, несмотря на все принятые профилактические меры, заболевание началось и вступил в свои права микробный фактор, заболевшее животное надо л е ч и т ь. Сейчас уже главное внимание должно быть направлено на борьбу с патогенной микробной флорой кишечника, так как только это решает исход заболевания.

Итак, с биологической точки зрения диспепсию молодняка нужно рассматривать как микробное заболевание, в основе этиопатогенеза которого лежит более или менее глубокое нарушение экологического равновесия кишечной микрофлоры. Поэтому лечение и должно быть направлено прежде всего на уничтожение патогенной или потенциально патогенной, преимущественно граммотрицательной микрофлоры кишечника, по тем или иным причинам получившей преобладание. Трудно надеяться на то, что эту задачу можно будет решить с помощью антибиотиков. Как упомянуто выше, в ближайшие годы в ветеринарии у нас будут широко применяться главным образом антибиотики тетрациклиновой группы — хлортетраци-

клин (биомицин), тетрациклин и окситетрациклин. *In vitro* резистентность микробов к одному из тетрациклинов сопровождается перекрестной устойчивостью и к другим. Практически не обнаруживаются штаммы микроорганизмов, сохранившие чувствительность к одному из тетрациклинов при развитии устойчивости к другому, что, по-видимому, объясняется близостью их химического строения и механизма действия (Навашин, Фомина, 1970). Основной причиной прогрессирующего нарастания числа устойчивых к тетрациклинам микробов является селекция естественно возникших устойчивых вариантов. В настоящий момент число устойчивых микробов кишечной группы, стафилококков, стрептококков, пневмококков и других очень велико. И. Е. Хаустов и В. В. Третьякова (1971) при лечении телят от токсической диспепсии установили, что полученные культуры кишечной палочки почти нечувствительны к биомицину, тетрациклину, неомицину, мономицину.

Снижение эффективности или полное прекращение действия препаратов, по-видимому, объясняется тем, что токсигенные свойства условно-патогенной и патогенной микрофлоры возрастают в результате неоднократных пассажей через организм ослабленных и больных диспепсией телят. В таких случаях старение антибиотика наступает в течение одной зимовки и даже отдельных ее периодов, что в определенной степени влияет на лечебную эффективность. Приведу такой пример быстрой потери эффективности антибиотиков. В 1967 г. межрайонная ветеринарная лаборатория Калужской области в 17 исследованиях из 40 рекомендовала применять биомицин, синтомицин, колимицин, белый стрептоцид отдельно и в смеси с другими препаратами. «В последующие годы показаний к применению этих препаратов не было, у них установили отсутствие антимикробного действия» (Жолудов, 1971 : 77).

Как видно из сказанного, применение антибиотиков и сульфаниламидов по своему прямому назначению, т. е. в качестве лекарственных препаратов, радужных перспектив не открывает. Больше того. Применение антибиотиков в животноводстве может вызвать крайне нежелательные следствия не только для животных, но и для человека. Это совершенно особая, новая специфическая связь между организмом животного и человека, которая устанавливается через антибиотики и которая раньше, до эры антибиотиков, вообще не существовала. Поскольку концентрации антибиотиков по прекращении их применения в организме животных быстро снижаются и очень скоро и сравнительно надолго устанавливаются, провоцируя появление антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов, при потреблении сырого молока и других продуктов эти формы микробов механически переходят в организм человека со всеми последствиями такой миграции.

Время, в течение которого антибиотики присутствуют в продуктах животноводства, зависит от вида антибиотика, дозы, продолжительности лечения и других причин. Исследования О. А. Симецкого (1970) показывают, что при введении коровам одной и той же дозы антибиотиков концентрация их в молоке и сроки выделения значительно колеблются, а в зависимости от этого и сроки браковки молока также различны. Так, например, при внутримышечном введении бензилпенициллина в дозе 0.25 млн ед. время браковки после последнего введения 6 час., стрептомицина в дозах 2 и 15 млн ед. — 30 и 48 час. соответственно. Можно, хотя и с большими сомнениями, допустить, что соблюдение сроков браковки молока после введения антибиотиков, кипячение его, пастеризация и т. п. предохраняют потребителей от попадания в их организм антибиотиков в низких концентрациях и устойчивых форм микроорганизмов, но практически невозможно избежать обсеменения антибиотикоустойчивыми микроорганизмами персонала, который имеет дело с сырым молоком (доение



коров, переработка молока и т. д.) — для этого необходимы такие же меры, как при стерильных хирургических операциях.

Большой интерес представляет статья Г. А. Шакаряна и его сотрудников (1970), в которой обобщены данные по концентрации продолжительности нахождения тетрациклина, хлортетрациклина, окситетрациклина, стрептомицина, пасомицина, мономицина и неомицина в организме пчел, их личинок и в меде после скармливания пчелам антибиотиков, растворенных в 1 л сахарного сиропа из расчета 250 тыс. ед. стрептомицина и по 500 тыс. ед. остальных антибиотиков при лечении гнильцовых болезней пчел. Через 30 мин. после скармливания в организме пчел определяли значительные количества антибиотиков, например 17—19 ед./г тетрациклина, и сохранялись они свыше 120—140 часов в пределах 0.3—1.5 ед./г. В организме личинок антибиотики появлялись спустя 0.5—24 часа. Концентрация тетрациклина, хлортетрациклина и окситетрациклина в организме личинок во все сроки исследования была выше, и они сохранялись дольше, чем стрептомицин, пасомицин и др.

Во все сроки исследования концентрация исследуемых антибиотиков была значительно выше бактериостатических и бактерицидных концентраций.

При изучении процесса нарастания количества антибиотиков в организме внутриульевых пчел и 3—8-дневных личинок при многократном применении препарата при девятом скармливании в организме пчел находили 60 ед./г хлортетрациклина, а окситетрациклина с первого до седьмого скармливания — 94.4—87 ед./г. В организме личинок, как и у пчел, окситетрациклин находили в более высоких концентрациях и сохранялся он более продолжительное время, чем хлортетрациклин.

Товарный мед исследовали на содержание антибиотиков после многократных (5—10 раз) ежедневных скармливаний их пчелам. Концентрация хлортетрациклина в меде в первые четыре дня скармливания сохранялась на уровне около 27 ед./г. В последующие дни она нарастала и после последнего, девятого, скармливания было обнаружено 90.2 ед./г. Окситетрациклин обнаруживали в более высоких концентрациях по сравнению с хлортетрациклином. В последующие месяцы количество этого антибиотика в меде постепенно уменьшалось, но все же через 10 месяцев было еще обнаружено 32.5 ед./г хлортетрациклина и 10.8 — окситетрациклина. Что касается стрептомицина, пасомицина и неомицина, то в первые 5—10 дней их обнаруживали в высоких концентрациях — 80—200 ед./г. На 120-й день стрептомицин и пасомицин обнаруживали в количестве 421 и 91 ед./г соответственно, и даже на 360-й день еще находили 100 и 31 ед./г. Количество стрептомицина в соевом меде повышалось до 75-го дня, достигая 182 ед./г, затем снижалось; все же на 150-й день антибиотик еще обнаруживали в количестве 3.18 ед./г. Авторы делают справедливый вывод: «Широкое применение антибиотиков при лечении гнильцовых болезней пчел, а следовательно, переход и сохранение их в меде может оказать вредное действие на организм человека при его систематическом употреблении» (там же).

Интересные данные приводят по этому вопросу Т. А. Долгунова, М. П. Бутко и А. М. Смирнов. Оказывается, что широкое и бесконтрольное применение антибиотиков на пасеках, предоставленное пчеловодам, приводит, как и следовало ожидать, к возникновению устойчивых к ним рас бактерий, болезнь не ликвидируется до конца, а приобретает только стертую форму течения. «На некоторых пасеках страны, неблагополучных по болезням пчел, антибиотики дают в дозах, превышающих рекомендованные инструкции в 10 раз и более» (там же : 113). Авторы установили, что стрептомицин сохраняется в меде более 3.5 лет (срок наблюдения).

Подумать только: какой-нибудь любитель меда, совершенно здоровый человек, никогда не лечившийся антибиотиками, может таким образом потерять слух!

Как видно из нашего краткого обзора, современная антибиотикотерапия не располагает сейчас эффективными лекарственными средствами для предупреждения и лечения микробных заболеваний животных. Лекарственный препарат, о котором мечтает сейчас ветеринария, должен обладать той же уникальной совокупностью свойств, какую требует медицина, но, помимо того, должен еще быть очень доступным и дешевым. Словом, это должен быть препарат с тем комплексом свойств, каким обладают иодиол и амилоиодин. Ввиду этого я предложил иодиол для применения в ветеринарии, прежде всего при желудочно-кишечных заболеваниях сельскохозяйственных животных и птиц.

В соответствии с приказом по Министерству сельского хозяйства СССР от 19 XI 1964 «О проведении производственного испытания препарата иодиола для профилактики и лечения при желудочно-кишечных заболеваниях сельскохозяйственных животных и птиц» были проведены широкие испытания эффективности иодиола в экспериментальных и производственных условиях. Официальные испытания иодиола, проводившиеся в течение 1964—1967 гг., дали положительный результат, в связи с чем последовал приказ Главного управления ветеринарии Министерства сельского хозяйства СССР от 26 I 1968 «О внедрении в ветеринарную практику препарата иодиола».

25 IX 1967 Главным управлением ветеринарии взамен временного наставления от 20 VIII 1964 утверждено «Наставление по приготовлению и применению иодиола для лечения молодняка сельскохозяйственных животных (включая птиц) при желудочно-кишечных заболеваниях». Приготовление иодиола производится таким же образом, как и для медицинских целей.

«7. Иодиол применяют для лечения телят, поросят, ягнят и цыплят при желудочно-кишечных заболеваниях. Препарат дают животным в чистом виде или разведенным водой (непосредственно перед применением) в соотношении 1 : 2—1 : 5.

8. Больным диспепсией телятам иодиол назначают в дозе 1,0—1,5 мл на 1 кг живого веса (от 30 до 60 мл на животное) в разведении с 50—100 мл кипяченой воды или физиологического раствора.

9. Больным диспепсией или другими желудочно-кишечными заболеваниями поросятам-сосунам (до 10-дневного возраста) иодиол вводят перорально из расчета по 5—10 мл препарата на одного поросенка, предварительно разведя его в 10—15 мл кипяченой воды, два раза в сутки в течение 3—4 дней.

10. При тяжелой форме заболевания телят и поросят наряду с применением иодиола назначают симптоматические и другие средства (сердечные, глюкоза, витамины и др.).

11. Для лечения цыплят при алиментарных желудочно-кишечных заболеваниях иодиол дают из расчета по 0,2—0,3 мл на каждого цыпленка с небольшим количеством питьевой воды один раз в сутки (лучше утром, за 20—30 мин. до кормления) в течение 10—15 дней подряд».

Эти официальные рекомендации по применению иодиола в ветеринарии были разработаны на основе его применения в производственных условиях при желудочно-кишечных заболеваниях молодняка сельскохозяйственных животных и птиц в течение 1962—1967 гг. С 1967 г. применение иодиола в ветеринарии продолжается до настоящего времени при заболеваниях разных сельскохозяйственных животных и птиц в дозировках, указанных в «Наставлении».

Впервые иодиол был применен при кишечной патологии у обезьян, а в дальнейшем — при разнообразных желудочно-кишечных и других заболеваниях сельскохозяйственных животных и птиц (Жестоконов, 1961; Дубовый, Кучерук, 1963; Евдокимов, 1963; Воробьев, 1967; Евдокимов, Штейнбок, 1967; Роговский и др., 1967; Никитишин, 1971, и мн. др.).

Необходимо обратить внимание на одно интересное и важное обстоятельство. Как выше упомянуто, диспепсию смешивают с некоторыми микробными заболеваниями, при которых успешно применяется иодиол. Таким образом, подобные диагностические ошибки в случае применения иодиола не влекут за собой никаких печальных последствий: при ошибочном диагнозе животных все же лечат правильно.

Как я уже говорил, диспепсия новорожденных поросят и телят вызывает высокую смертность животных и наносит огромный экономический ущерб совхозам и колхозам страны. К сожалению, в специальной литературе по этому важнейшему вопросу очень мало внимания уделяется экономической стороне дела. Для профилактики диспепсии новорожденных и их лечения применяется множество разнообразных средств и методов. Экономической оценки результатов их применения авторы, как правило, не дают. А между тем именно эта сторона проблемы имеет для животноводства первостепенное значение. Можно сказать, не впадая в особое преувеличение, что этот важнейший критерий оценки результатов применения лекарственных средств выпадает из поля зрения исследователей.

Обращает на себя внимание новая работа П. К. Никитишина (Витебский ветеринарный институт), выполненная под руководством проф. Ф. Ф. Порохова. С моей точки зрения, эта работа вызывает особый интерес, так как, судя по выводам автора, квалифицированное применение иодиола дает высокоположительный лекарственный и экономический эффект. Экономическую эффективность ветеринарных мероприятий по профилактике диспепсии и лечению больных диспепсией телят и поросят определяли согласно официальной методике, одобренной Главным управлением ветеринарии Министерства сельского хозяйства СССР от 8 VIII 1969.

«В процессе работы учли и определили следующие показатели: убытки от падежа и снижения привесов; коэффициент экономического ущерба на одно заболевшее животное; заболеваемость и летальность, снижение заболеваемости и летальности; предотвращенный ущерб при профилактике и лечении заболевания и его ликвидации и окупаемость ветеринарных мероприятий» (Никитишин, 1971 : 74).

В 1968—1969 гг. эти исследования были проведены в колхозах «Путь Ленина», имени XXI съезда КПСС и в совхозе «Шпаковщина». Под наблюдением находилось 70 коров, 62 теленка, 16 свиноматок и 136 поросят. П. К. Никитишин выяснял причины появления диспепсии молодняка и разрабатывал схему профилактики и лечения больных телят и поросят с наименьшими затратами.

Новорожденных телят и поросят от подопытных и контрольных коров и свиноматок также разделили на подопытную и контрольную группы. Коровы и свиноматки в зимне-стойловый период были обеспечены кормами по отдельным компонентам пищевого рациона не в полной мере. В конце января—начале февраля биохимическими анализами сыворотки крови коров и свиноматок опытной и контрольной групп было установлено пониженное содержание каротина, кальция, фосфора, общего белка. Ввиду этого подопытным коровам за 1.5—1 мес. до отела внутримышечно вводили по 700 и 200 тыс. ед. концентрата витамина А и D<sub>2</sub>, свиноматкам соответственно 200 и 50 тыс. ед. 5—6 раз с интервалом в 6 дней. Подопытным животным ежедневно давали в виде растворов соли микроэлементов: сернокислые цинк и марганец, иодистый калий, хлористый кобальт, сернокис-

лые железо и медь, которыми увлажняли концентрированные корма или силос, а свиноматкам добавляли в мешанку. «Подопытным телятам и поросётам с первого дня жизни внутримышечно вводили гетерогенную кровь по 2 мл/кг веса 2—3 раза с интервалом 2—3 дня; кроме того, выпаивали иодиол по 2 мл/кг веса 3 раза в день в течение 3—4 дней, парааминобензойную кислоту (ПАБК) согласно наставлению.

Для всего новорожденного молодняка создавали надлежащие условия содержания, молозиво телятам выпаивали из сосковых поилок не позже 40—60 мин. после рождения — 4—5 раз в сутки. За две недели до отела и месяц до опороса и две недели спустя исключали силос из рационов коров и свиноматок.

Указанные выше мероприятия позволили снизить заболеваемость телят диспепсией в 3.5—4.5 раза в сравнении с телятами контрольных групп. Подопытные поросёта не болели, а среди поросётов контрольных групп заболеваемость составила 48—51.6% от числа родившихся. . .

Результаты производственных опытов обобщили и указанную выше схему профилактики диспепсии телят и поросётов внедрили во все колхозы и совхозы района. Это значительно уменьшило заболеваемость телят и поросётов и значительно увеличило среднесуточные привесы (Никитишин, 1971 : 73).

При возникновении диспепсии больным животным выпаивали иодиол по 20 мл/кг веса 3 раза в день 3—4 дня подряд и ПАБК согласно наставлению. Кроме того, больным телятам внутримышечно вводили гетерогенную кровь с аскорбиновой кислотой, внутривенно — жидкость Шарабрина № 3 с добавлением к ней 500 тыс. ед. неомицина и 60—100 мл 0.5—1 %-го раствора новокаина на 1 л жидкости по 1 л телятам и по 50 мл поросётам. В первые сутки заболевания вместо молозива (молока) выпаивали 3 раза в сутки по 1 л физиологического раствора с добавлением 1 г синтомицина.

«Стоимость ветеринарных мероприятий по предупреждению заболевания в пересчете на одно животное и с учетом затрат на введение витаминов в материнский организм составила для телят 98 коп., поросётов — 11 коп. На лечение одного теленка затрачено 4 руб. 81 коп., поросенка — 50 коп. (там же : 74). Следовательно, затраты на профилактику заболеваний телят в 4.9, а поросётов в 4.5 раз меньше затрат на лечение.

«Окупаемость ветеринарных мероприятий в районе при проведении профилактики и лечения телят составила 2.6 руб., поросётов — 3 руб. в пересчете на 1 руб. затрат. В колхозах «Путь Ленина» она составила 4.8 и 3.5, имени XXI съезда КПСС — 3.6 и 5.7 и в совхозе «Шпаковщина» — 3 руб.» (там же).

Результаты применения иодиола с целью профилактики диспепсии телят и поросётов показали высокий профилактический эффект применения иодиола, который, как правило, предохраняет от заболевания (при своевременном применении и в достаточном количестве) 100% животных. Представляется необоснованным дополнительное назначение ПАБК. Парааминобензойная кислота, как известно, стимулирует размножение ряда микробов в кишечнике, что нельзя, конечно, отнести к положительным моментам в процессе лечения.

К сожалению, при лечении больных диспепсией животных П. К. Никитишин, помимо иодиола, применял еще синтомицин, неомицин и жидкость Шарабрина № 3. Ввиду этого, конечно, формально несколько завышается лечебный эффект иодиола.

Подобный эффект получили многие авторы (Дубовый, Кучерук, 1963; Евдокимов, 1963; Сенюшкин, 1966; Евдокимов, Штейнбок, 1967; Роговский и др., 1967, и др.), применяя только иодиол, иногда лишь сочетая его с симптоматическими средствами, на большом поголовье животных, нередко на десятках тысяч.

Считаю необходимым обратить особое внимание ветеринарных и медицинских врачей на следующее обстоятельство. Как показано моими многочисленными прямыми опытами, белки, в том числе белки молока, поглощая активную окрашенную форму иода в виде положительно одновалентной формы, мгновенно превращают ее в неактивную, т. е. лишенную антимикробных свойств, бесцветную отрицательно одновалентную форму. Я не раз указывал в своих книгах и статьях на недопустимость применения иодиола и амилоиодина с молоком или другими жидкостями, содержащими белки (бульоны и т. п.). Эти среды неизбежно снижают, иногда очень значительно, антимикробный эффект иодных препаратов, в том числе иодиола. Один из примеров такого нерационального применения иодиола представляет работа П. К. Никитишина (1970), который, вопреки официальному «Наставлению» Главного ветеринарного управления МСХ СССР, применял иодиол внутримышечно и в молоке. В обоих случаях иодиол инактивируется и применение его теряет смысл.

Помимо диспепсии раннего возраста, иодиол был с успехом применен при ряде других заболеваний животных и птиц (паратифозный гастроэнтерит, дизентерия у свиней, пуллороз и кокцидиоз у цыплят, ларинготрахеит кур, диктиокаулез у телят и овец, вагинит, цервицит, мастит, эндометрит у коров, трихомониаз и вибриоз у быков и др.).

**К о к ц и д и о з** — протозойное заболевание, характеризующееся потерей аппетита, жаждой, выраженной слабостью, кровавистым поносом, быстро прогрессирующим истощением, высокой смертностью. При кокцидиозе применяются норсульфазол, дисульфан, осарсол, акрихин, тетрациклин, синтомицин и целый ряд других препаратов. Тем не менее и в настоящее время кокцидиоз приносит большой ущерб сельскому хозяйству.

По моему предложению иодиол был впервые применен при кокцидиозе цыплят О. П. Жестокановым (1961) под руководством Н. А. Колабского. Иодиол применяли в дозе 10 мл на 1 кг веса с высокоположительным результатом.

В Калининградской обл. в совхозе «Озерский» профилактическую эффективность иодиола при кокцидиозе испытывали на двух группах цыплят: в подопытной группе было 17 тыс. цыплят, в контрольной — 23 тыс. Цыплята контрольной группы, несмотря на прибавление к их корму биомидина, болели кокцидиозом; сохранность поголовья в этой группе составила 86%. В подопытной группе, получавшей дополнительно иодиол, сохранность поголовья составила 96.9%. Расходы на антибиотики и медикаменты в контрольной группе составили 2240 руб., в подопытной — 200 руб., т. е. в контрольной группе было израсходовано 10 коп. на цыпленка, а в подопытной — только 1.2 коп. (Роговский и др., 1967).

В совхозе им. Гастелло среди группы в 20 тыс. цыплят в возрасте 20 дней начался массовый падеж от кокцидиоза. Применение биомидина оказалось неэффективным. При добавлении к обычным дозам биомидина иодиола в количестве 1 мл на голову два раза в сутки через 2—3 дня падеж снизился, а через 5—6 дней совершенно прекратился (там же).

Очень интересны результаты применения при кокцидиозе небольших доз иодиола на фоне предварительного действия других препаратов. По предложению П. Д. Евдокимова ветеринарный врач И. А. Алексеев в совхозе «Славковский» Псковской обл. для лечения 28 тыс. цыплят 3—5-недельного возраста, больных кокцидиозом, применял иодиол по 0.1—0.15 мл на цыпленка два раза в сутки в течение 2 дней и получил заметный лечебный эффект. Предварительное применение осарсола или уротропина не спасало цыплят: падеж не снижался, на ферме гибло до 500 цыплят в сутки. После применения иодиола клинические признаки заболевания исчезли на 3-й день от начала лечения и падеж птиц прекратился.

Как показывают наблюдения И. Г. Безпалько и И. А. Алексеева, иодиол можно с успехом применять для профилактики кокцидиоза цыплят в дозах 0.2—0.3 мл в сутки в течение 15—20 дней (Евдокимов, 1963).

Положительный лечебный эффект иодиола обнаружен также при кокцидиозе у белых мышей в вивариях Института экспериментальной медицины АМН СССР (Попова, Руденко, 1967). В виварии института ежегодно заводят около 100 тыс. мышей. Несмотря на то что для экспериментальных целей отбираются только вполне здоровые животные, по ряду причин (скученность, сырость, сквозняки, неполноценное, нерегулярное кормление, недоброкачественная пища, резкая смена кормов, антисанитария и т. п.) у них появляются желудочно-кишечные расстройства, которые влекут за собой обострение латентно протекающего кокцидиоза (эймериоза). За три года (1964—1966) в некоторых вивариях Института кокцидиоз принимал форму энзоотий, в результате чего погибло много мышей, а оставшиеся в живых служили источниками инвазии и затушевывали результаты эксперимента. В целях ликвидации энзоотий Л. А. Попова и А. П. Руденко решили применить 1%-й водный раствор иодиола вместо питьевой воды в течение 5—10 дней. Всего было подвергнуто лечению иодиолом 5867 мышей весом 12—14 г с развитой клинической картиной острого кокцидиоза (вздутие живота, метеоризм, сильный понос, быстрое исхудание, общая адинамия). Копрологическое исследование обнаружило 500—800 ооцист в 20 полях зрения микроскопа. В соскобе со слизистой у павших животных обнаружили 700—900 ооцист в 20 полях зрения. Гибель животных без лечения достигла 30—40%. Положительный лечебный эффект иодиола проявился очень быстро. В течение первых 5 дней лечения наступало улучшение общего состояния, уменьшались метеоризм и понос, животные принимались за корм. Через 5—10 дней после начала лечения наступило клиническое выздоровление, а число ооцист снизилось до 150 в 20 полях зрения. Через 15—20 дней и далее в течение 30-дневного наблюдения ооцисты были единичными. Гибель животных снизилась до 5.6%.

Необходимо указать на грубую ошибку при применении препарата. Поступающий в аптечную сеть иодиол, который уже является 1%-м водным раствором, иногда рассматривают как некий основной раствор, из которого необходимо изготовить 1%-й раствор. И добавляя к 1 мл продажного иодиола 99 мл воды, чтобы получить «1%-й раствор», в действительности получают 0.01%-й раствор, т. е. почти чистую воду! Очевидно, подобную ошибку допустил в своих экспериментальных исследованиях В. Ф. Крылов (1965). Заразив цыплят путем введения в зоб 15 000—50 000 спорулированных ооцист *Eimeria tenella* и *E. necatrix*, он потом в течение 10 дней давал цыплятам «1—2%-й иодиол с водой по 1.5 мл в сутки», т. е., по-видимому, обыкновенный 1%-й раствор, разбавленный в 50 раз (!). Неудивительно, что такой «препарат» оказался при лечении цыплят, зараженных кокцидиями, совершенно неэффективным, что противоречит положительным результатам, полученным другими авторами, применявшими иодиол при кокцидиозе.

Одним из заболеваний, зарегистрированных почти во всех странах мира с развитым свиноводством и наносящих большой экономический ущерб, является и н ф е к ц и о н н ы й а т р о ф и ч е с к и й р и н и т с в и н е й (ИАР). Это заболевание часто встречается и у нас, например в Узбекистане, и представляет одну из нерешенных до последнего времени проблем ветеринарии. Этиология заболевания, несмотря на все усилия, до настоящего времени не выяснена. Естественно поэтому, что и эффективных методов специфической профилактики и терапии при ИАР свиней до сих пор не существует.

Принимая во внимание такое состояние этой проблемы, особый интерес представляет диссертация Б. Туракулова «К этиологии инфекционного атрофического ринита свиней» (1972). Большой интерес представляют исследования Б. Туракулова по изучению чувствительности микрофлоры, выделенной от поросят больных ИАР, к иодиному *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* было исследовано 15 штаммов *Pasteurella multocida* и по 3 штамма *Bacillus proteus*, *B. pyogenes*, *B. rhinoscleromatis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus catarrhalis*, *Staphylococcus pyocyaneus*. Иодиол в разведении 1 : 8 (т. е. содержащий около 0.01% молекулярного иода) полностью нейтрализовал действие смертельной дозы пастереллы. Параллельно было испытано антимикробное действие биомицина, стрептомицина, пенициллина, риванола, дибазола и даже хлорофоса. Последний, разумеется, оказался токсичным как при введении интраназально, так и в виде аэрозоля и, конечно, непригодным в качестве антисептика при ИАР.

«В этих исследованиях наиболее эффективным оказалось орошение носовых полостей иодином и сочетанием иодиола с биомицином... При аэрозольном методе обработок иодиол также оказался более активным, чем другие препараты» (Туракулов, 1972 : 14). Б. Туракулов заявляет, что иодиол сам по себе и иодиол в сочетании с биомицином обнаружили наибольший антибактериальный эффект в сравнении с остальными перечисленными выше антибиотиками и антисептиками, в числе которых указан тот же биомицин. Отсюда следует, что повышение антимикробного эффекта объясняется не прибавлением биомицина к иодиному, а, наоборот, прибавлением иодиола к биомицину.

«Проведенные исследования показали, что при ИАР у свиней возникают определенные морфолого-физиологические изменения крови. При лечении иодином больных животных в их организме отмечается биологическая перестройка, выражающаяся в нормализации показателей белков в сыворотке крови, РОЭ, количества лейкоцитов и соотношения отдельных элементов белой крови. Полученные данные объясняют причину активности иодиола при ИАР свиней и его активность как лечебно-профилактического препарата» (Туракулов, 1972 : 16). Последняя фраза абсолютно неверная. Те данные, которые получены при ИАР свиней, не объясняют активность иодиола, как говорит Б. Туракулов, а, наоборот, сами объясняются антимикробной активностью этого препарата.

Интересно сравнить результаты применения при ИАР свиней антибиотиков, с одной стороны, и иодиола — с другой, в разных областях Узбекистана. Б. Туракулов приводит опыт оздоровления от ИАР свинофермы хлопковосхоза «Хазарбаг», где применяли риванол, биомицин и кормовые антибиотики. Оздоровление начато в 1963 г. и полностью закончено в 1966 г. Таким образом, на полное оздоровление стада этими препаратами понадобилось 3 года. «При оздоровлении свиного хозяйства Среднеазиатского научно-исследовательского института механизации и электрификации сельского хозяйства и свинофермы совхоза „Каракишлак“ применяли иодиол. Эти хозяйства оздоровлены на 1.5—2 года. Всего оздоровлено 7 свиноводческих хозяйств. Проведенная работа показала, что применение иодиола в комплексе с ветеринарно-санитарными мероприятиями позволяет оздоровить неблагополучное по ИАР хозяйство в течение 1.5—2 лет. Применение иодиола при ИАР одобрено Ученым советом УзНИИ. Постановлением Коллегии МСХ УзССР № 50 от 26 V 1970 рекомендовано применение иодиола в практике борьбы с ИАР свиней в республике» (Туракулов, 1972 : 17).

Как известно, очень большой ущерб терпит животноводство многих стран вследствие отсутствия эффективных средств борьбы с яловостью коров. В связи с этим большой интерес представляет работа болгарских ученых (Хубенов, Гълъбинов, 1965) о применении иодиола с этой целью.

Ими проведено лечение хронического эндометрита коров и телок раствором иодполивинилалкоголя: 99 коров обрабатывались только иодином, 31 корова — люголевским раствором. Иодином дал хороший результат: средний процент оплодотворения после лечения — 82—83. Достаточно 3—6 обработок с интервалом в 2—3 дня. В матку вводят по 40—60 мл раствора. Оплодотворение животных обычно наступает в течение первых 1—3 циклов после проведенного лечения. В этой работе обращает на себя внимание не только очень хороший непосредственный результат лечения. Очень важна и методическая сторона работы. Животных лечили только иодином без всяких сочетаний с антибиотиками и т. п. Это — чистые опыты, которые позволяют сделать точное заключение об эффективности иодиола.

Аналогичные результаты применения иодиола в качестве единственного антисептического препарата при хронических скрытых эндометритах у коров получил Г. А. Кононов. При лечении коров только иодином терапевтическая эффективность составила 68.18%. При комбинированном лечении иодином, фолликулином и прогестероном положительный результат получен в 88.46% случаев. «Проведенные клинические наблюдения позволяют считать, что иодином при комбинированном лечении скрытых эндометритов у коров обладает высокой терапевтической эффективностью и может быть рекомендован в ветеринарную практику» (Кононов, 1968 : 32).



В дополнение к главе IV я привожу здесь данные полученных спектров ЯМР тирозина, диодтирозина, тиронина,  $T_2$ ,  $T_3$  и  $T_4$  в области протонов ароматического кольца (в растворе 0.1 н. NaOD и ДМСО). Спектры получены на спектрометре HA Varian-100 Мгц, химические сдвиги даны в  $\delta$ -шкале относительно сигнала HMDS (Гиндин, Мохнач, Назаренко, 1973 г.).

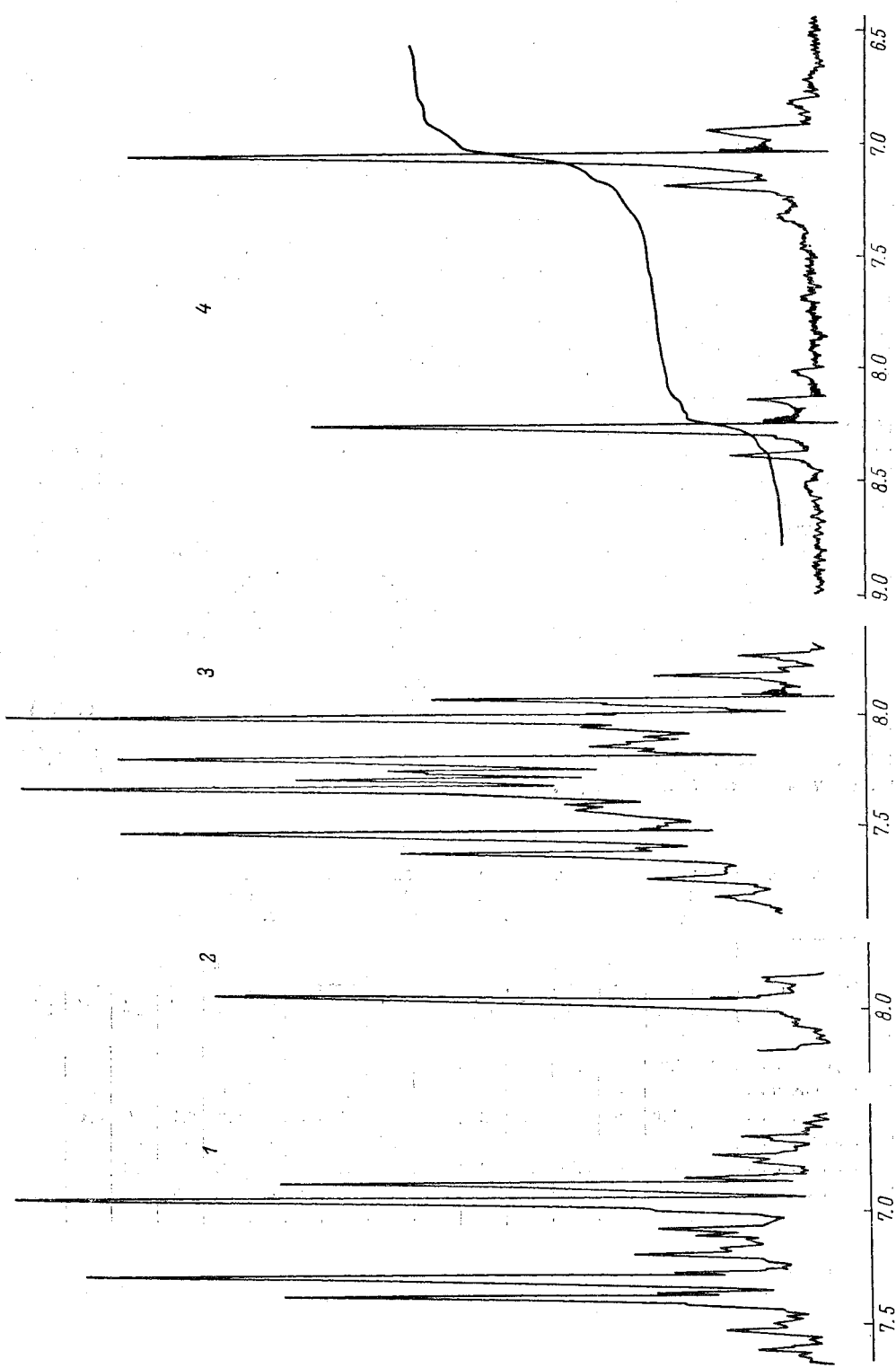
Полагают, что при реакции иодирования иод входит в молекулу в положительной форме. Это, по-видимому, противоречит моему предположению, что в молекулах тиреоидных гормонов ( $T_3$ ,  $T_4$ ) атомы иода внутреннего и внешнего колец находятся в разных состояниях окисления (Мохнач, 1968). Однако данные приводимых спектров ЯМР в 0.1 н. растворе NaOD (рис. 5а, табл. 5а) показали, что атомы иода в кольцах молекул  $T_2$ ,  $T_3$  и  $T_4$  обнаруживают разную степень акцепторной активности: резонансные сигналы от протонов  $H_2$  и  $H_6$  гормонов смещены в область слабого поля значительно больше, чем сигналы от их протонов  $H'_2$  и  $H'_6$ . Отчетливо заметно также влияние тирониновой структуры на состояние электронного облака веществ. Резонансный сигнал протонов  $H_2$  и  $H_6$  диодтирозина значительно смещен в область слабого поля по сравнению с сигналом, принадлежащим этим протонам в DL-тироине. Это смещение больше, чем смещение сигнала от  $H'_2$  и  $H'_6$  в тироксине, и меньше, чем смещение сигнала от  $H_2$ ,  $H_6$  в спектре ЯМР этого гормона.

В спектрах ЯМР диодтирозина,  $T_3$ ,  $T_4$  и тиронина в ДМСО (рис. 5б) химические сдвиги ароматических протонов наблюдаются в более сильном поле. В первых трех соединениях это можно объяснить влиянием ДМСО на состояние окисления иода.

Таблица 5а

Химические сдвиги ароматических протонов в спектрах ЯМР DL-тироина, диодтироина, тиронина и тиреоидных гормонов (в растворе 0.1 н. NaOD и в ДМСО),  $\delta$  м. д.

Вещество	в 0.1 н. NaOD								в ДМСО							
	$H_2$	$H_3$	$H_5$	$H_6$	$H'_2$	$H'_3$	$H'_5$	$H'_6$	$H_2$	$H_3$	$H_5$	$H_6$	$H'_2$	$H'_3$	$H'_5$	$H'_6$
DL-тирозин . . .	7.37	6.95	6.95	7.37	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Диодтирозин . .	7.95	—	—	7.95	—	—	—	—	6.6	—	—	6.6	—	—	—	—
Тиронин . . . . .	7.63	7.0	7.0	7.63	7.28	7.28	7.28	7.28	6.8	6.4	6.4	6.8	6.4	6.4	6.4	6.4
$T_2$ . . . . .	8.26	—	—	8.26	7.09	7.09	7.09	7.09	—	—	—	—	—	—	—	—
$T_3$ . . . . .	8.26	—	—	8.26	7.63	7.2	7.2	7.63	7.32	—	—	7.32	6.49	6.49	6.49	6.49
$T_4$ . . . . .	8.21	—	—	8.21	7.63	—	—	7.63	7.09	—	—	7.09	6.37	—	—	6.37



$\delta$ , m. o.

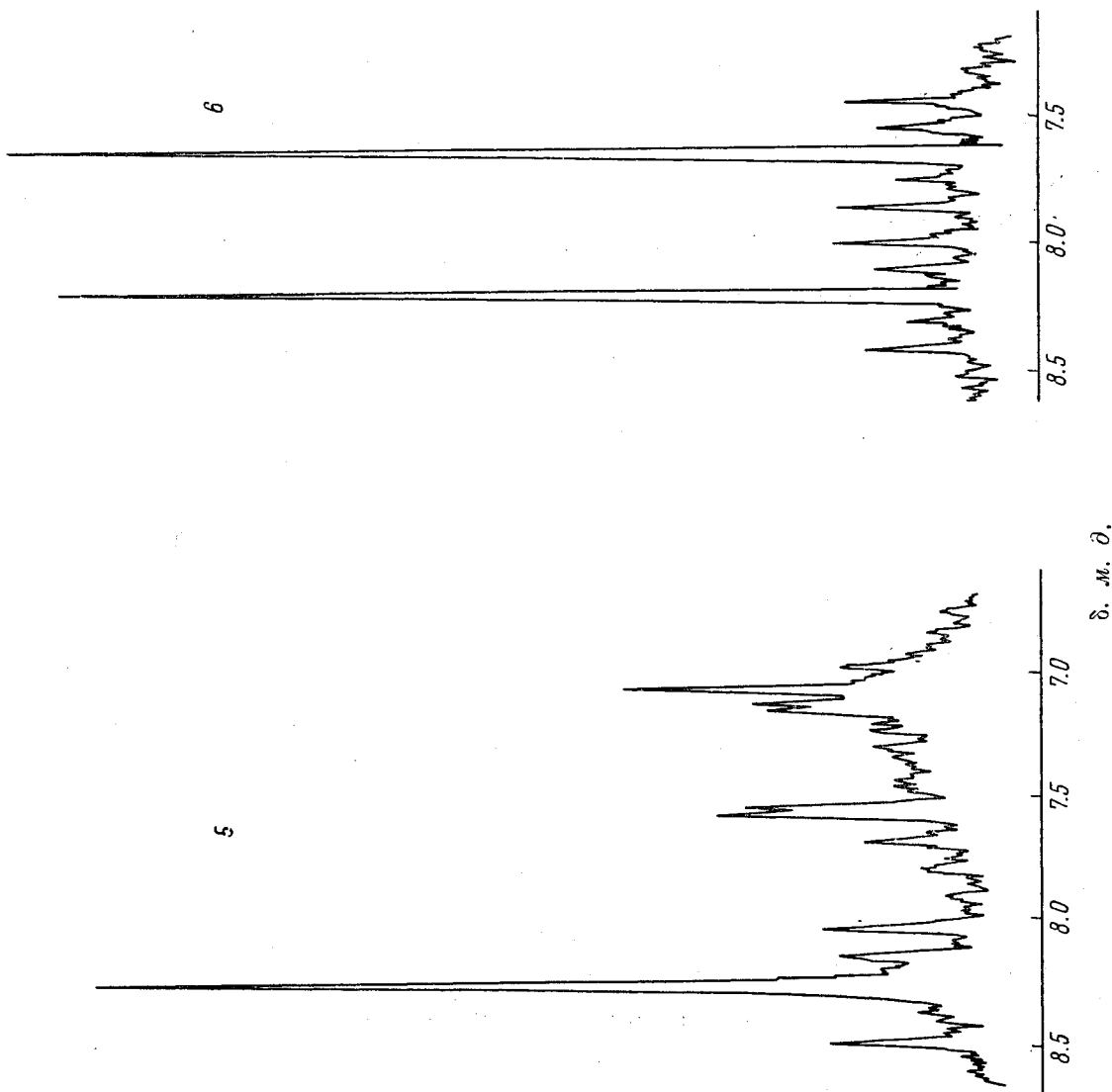


Рис. 5а.  
Спектры ЯМР в области ароматических протонов в растворе 0.1 н. NaOH при 100 Мгц.

1 — DL-тирозин;  
2 — дионтирозин;  
3 — тиронин;  
4 — T<sub>2</sub>;  
5 — T<sub>3</sub>;  
6 — T<sub>4</sub>;

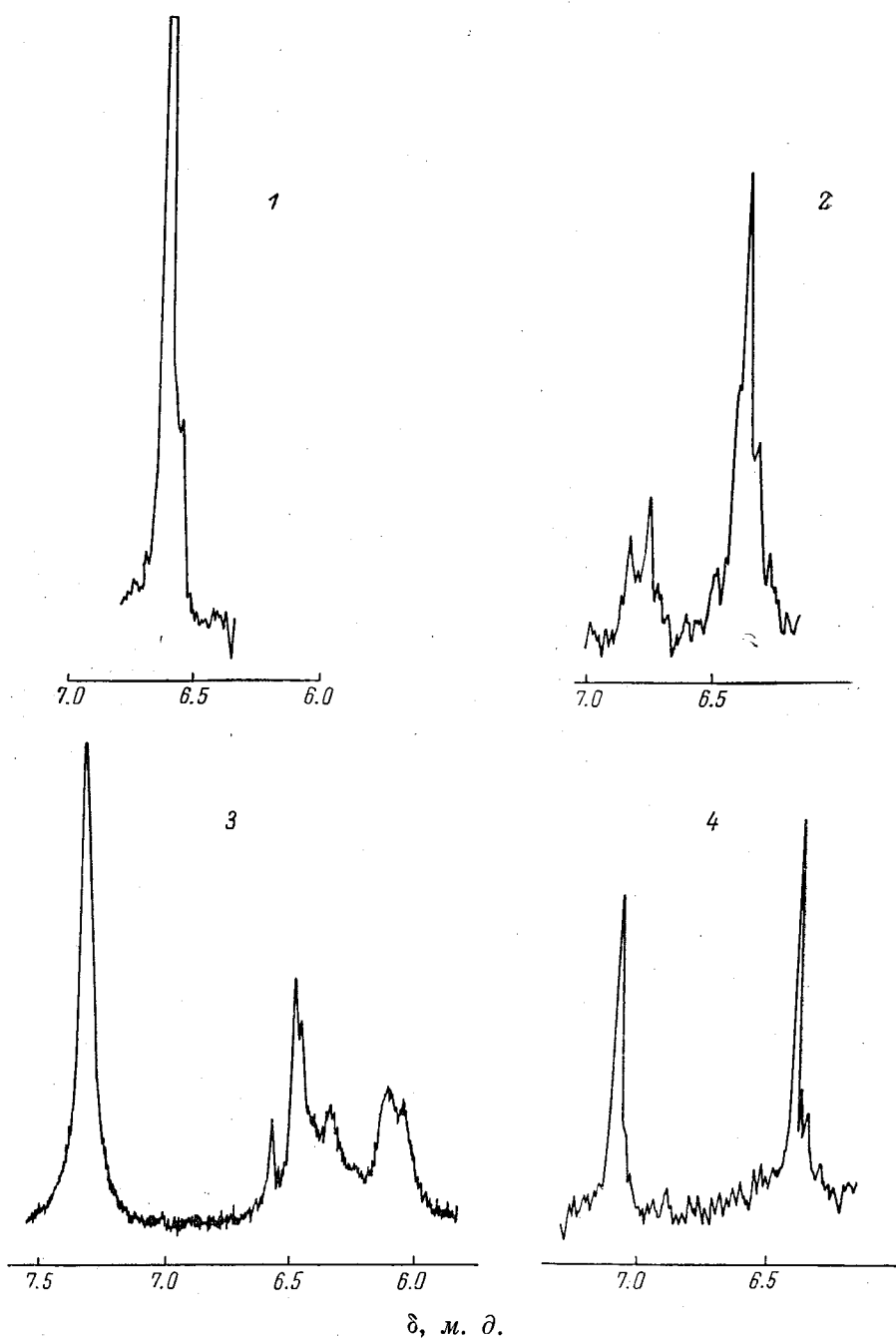


Рис. 56. Спектры ЯМР в области ароматических протонов в растворе ДМСО при 100 Мгц.  
 1 — динитротирозин; 2 — тиронин; 3 —  $T_3$ ; 4 —  $T_4$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали наши исследования электронных спектров поглощения растворов соединений иода в разных растворителях и водных растворах иода в присутствии полимеров, биологическими, например антисептическими, свойствами обладают только соединения иода в степени окисления  $\sim 1+$ , т. е. в положительно одновалентной форме, и ни в какой другой. Только эта форма обуславливает и цветность таких соединений. Мои попытки получить новые антисептики в виде комплексных соединений брома и хлора с полимерами пока не привели к синтезу таких комплексов. Для получения полимерных антисептиков необходимо в той или иной связи присутствие положительно одновалентного иода. Это обязательное условие. В огромном арсенале, которым располагает медицина в настоящее время для борьбы с инфекциями, нет ни одного препарата, который можно было бы сравнить с иодиолом по силе антисептического действия, нетоксичности и широте клинического применения. К сожалению, такой нетоксичный, такой, казалось бы, необходимый каждой клинике любого профиля, каждому медицинскому учреждению препарат, выпускаемый промышленностью в течение семи лет, не известен огромному большинству врачей даже в крупных городах. Поскольку иодиол не нашел еще широкого применения, очевидно, что широко применяются другие препараты, так как больных нельзя ведь оставлять без всякого лечения. Такие широко применяемые средства, конечно, существуют. Это всем известные антибиотики, сульфаниламиды и некоторые биологические препараты. Они пользуются и сейчас еще широкой, но уже, конечно, незаслуженной популярностью. Их применение давно уже во всем мире стало догмой. Как получилось, что некоторые разумные принципы, которые 25 лет назад лежали в основе клинического применения антибиотиков и сульфаниламидов, так быстро превратились в окостенелую догму, которая находится вне всякой эффективной критики? Попробуем ответить на эти вопросы.

Внезапное появление и результаты клинического применения первого сульфаниламида прontosила и первого антибиотика пенициллина стало мировой сенсацией. Никому дотоле не известные Флеминг, Чейн, Флори и Домагк вскоре получили Нобелевские премии как выражение всемирного признания их бессмертных заслуг перед человечеством. Однако высокая и заслуженная оценка поразительного лечебного действия этих препаратов в начале новой эры, которую ознаменовало их появление, постепенно и незаметно переходила в их переоценку.

О печальной эволюции антибиотиков и сульфаниламидов я уже говорил в отдельных главах этой книги, но ввиду крайней важности проблемы еще раз коснемся некоторых ее сторон. Так как уже в самом начале

антибиотики затмили появившиеся на несколько лет раньше сульфаниламиды (я говорю о начале практического применения новых препаратов), то я сейчас буду говорить об антибиотиках, как более эффективных и чаще применяемых лечебных средствах. Судьба тех и других препаратов одинакова, их эволюция протекала в одном и том же направлении, все перемены протекали синхронно под влиянием одних и тех же причин. Поэтому все то, что я скажу об антибиотиках, в той или иной мере относится и к сульфаниламидам.

Уже в первые месяцы применения пенициллина наряду с его блестящими клиническими успехами были отмечены пробелы в его антимикробном спектре, некоторые клинические неудачи и нежелательные побочные действия, на которые обратил внимание сам Флеминг, но успехи пенициллинотерапии были так велики, что никто не сомневался в том, что химиотерапия кокковых и бациллярных инфекций находится на правильном пути и что именно в этом направлении можно надеяться открыть новые препараты антибиотического действия, свободные от недостатков пенициллина. Однако через 25 лет королем антибиотиков оказался все тот же пенициллин, которому это звание было единодушно присвоено чуть не в день его рождения! В течение этих 25 лет было получено и до некоторой степени изучено свыше 1500 антибиотиков и несколько тысяч сульфаниламидов. И только 30—40 антибиотиков нашло клиническое применение. Были получены препараты, действующие, например, на грамотрицательную флору, по отношению к которой пенициллин был неэффективен, или эффективные по отношению к особо важным инфекциям, например к туберкулезу, не подававшимся пенициллинотерапии, и т. п.

Хотя область вирусных инфекций оставалась по-прежнему недоступной антибиотикотерапии (вирусы упорно не поддавались действию антибиотиков), можно бы, казалось, несколько успокоиться, так как все же была одержана важная победа над множеством бактериальных инфекций. Вскоре оказалось, однако, что и это оружие, которое получила, наконец, медицина против кокковых и бациллярных инфекций, начало ускользать из ее рук. Широкая практика применения антибиотиков показала, что каждый новый антибиотик, как и все без исключения его предшественники, в том числе и пенициллин, постепенно теряют активность. Спектр их антимикробного действия, часто и без того не особенно широкий, значительно сужается. Как очень скоро было выяснено, потеря антибиотиками их первоначальной активности вызывается появлением устойчивых к их действию штаммов микробов. Для борьбы с такими устойчивыми формами применяют одновременное введение двух-трех и более антибиотиков, по возможности, с различным спектром действия, создают так называемые антибиотики резерва, и т. п. Все эти приемы дают положительный результат только в отдельных случаях, а проблемы оздоровления антибиотиков в целом решить, конечно, не могут. Число устойчивых форм микробов продолжает неуклонно возрастать.

По мнению многих клиницистов, необходимо всемерно ускорять получение и введение в клинический обиход все новых и новых антибиотиков и по возможности сокращать период их использования. Однако возможности такого бесперебойного снабжения клиники новыми антибиотиками очень ограничены. Выделение из природного сырья, экспериментальное исследование и клиническая апробация нового препарата — дело очень трудоемкое и длительное. Попытки «синтетического исправления» молекулы антибиотиков в заданном направлении также до сих пор ни в одном случае успеха не имели. Новые антибиотики, природные и полусинтетические, как и все «старые», долгожителями не являются.

Несмотря на явное падение эффективности антибиотиков, масштабы их клинического применения неуклонно растут. По данным американской

и английской медицинской статистики, антибиотиков в 90—99% случаев применяются без достаточных к тому оснований, когда для их назначения не было и нет никаких медицинских показаний (Garrod, 1955; Reimann, 1961). Применение антибиотиков в таких широких масштабах, когда падение их эффективности совершенно очевидно, объясняется не только их былой славой, но и другими причинами. Прежде всего, при ряде инфекционных заболеваний, например при дизентерии, вообще не существует никаких хоть сколько-нибудь эффективных методов лечения, ни консервативных, ни хирургических, за исключением легких случаев заболеваний. При других болезнях, при которых микробный фактор играет очень важную, часто решающую роль, например при так называемых неспецифических колитах, гнойных эмпиемах плевры, химических ожогах пищевода, часто вынуждены прибегать к калечащим хирургическим вмешательствам, чтобы хоть немного продлить существование больного. И в тех и в других случаях антибиотики и сульфаниламиды применяют *ex juvantibus*. Это старинное латинское изречение означает: «Авось поможет». Раньше это выражение служило откровенным и честным признанием врача в своей беспомощности. А сейчас? Этих слов не произносят обычно, но разве не *ex juvantibus* назначают антибиотики в тех 90—99% случаев, о которых речь шла выше?

Гигантское количество антибиотиков, выпускаемых фармацевтической промышленностью США, ФРГ, Японии, Англии и других стран, как показывает статистика, во много раз превышает действительную потребность в них, вследствие того что фармацевтическая промышленность представляет самое выгодное вложение капитала, дающее 15—40% годового дохода. В СССР производство антибиотиков, как и других лекарственных средств, ради получения прибыли, конечно, исключено. И тем не менее промышленный выпуск антибиотиков у нас с каждым годом расширяется. Чем это объяснить? Помимо обычных побуждений, вызванных отсутствием эффективных методов лечения при многих заболеваниях, когда антибиотики назначаются «на авось», существуют и другие причины. При изучении специальной литературы по применению антибиотиков и сульфаниламидов (а также вакцин и сывороток) при различных инфекционных заболеваниях легко убедиться в том, что во многих случаях статьи составлены по следующей стандартной схеме. Вначале автор сообщает известные вещи о неудовлетворительном положении с лечебной помощью при таком-то заболевании вообще или о неудовлетворительных результатах применения того или иного лекарственного препарата. Далее следует изложение экспериментальных или клинических результатов применения другого препарата, нового метода или новой схемы применения уже известных малоэффективных либо неэффективных препаратов. В подавляющем большинстве случаев результаты испытания или применения лекарственного препарата положительны. Если же автор не рискует дать столь определенную положительную оценку, он сообщает об «обнадеживающих» результатах, о своем личном благоприятном впечатлении или о чем-нибудь в этом роде. Растут целые библиотеки специальной литературы, а заводы изготавливают и выпускают в огромном количестве неэффективные, а иногда и вредные лекарственные препараты. Специальная литература по химии и химиотерапии представляет приблизительно ту же картину, что и клиническая.

Чем же можно объяснить это легкомысленно не критическое отношение при оценке новых методов и новых лекарственных препаратов, в частности антибиотиков? В связи с этим я вспоминаю замечательное выражение Норберта Винера об «интеллектуальной честности» исследователя. Интеллект исследователя, конечно, всегда должен быть честным, но он должен быть безупречно честным, когда речь идет о здоровье и жизни человека. Непро-

веренные рекомендации наносят огромный ущерб делу борьбы с инфекциями. Когда химик считает нужным изменить структуру молекулы антибиотика, он не знает, какую часть молекулы нужно изменить, какими она свойствами обладает и что вообще получится из его работы, словом, действует вслепую, наобум. Такой способ действий, который называется методом проб и ошибок, дает иногда положительные результаты, против него в принципе нельзя возражать, в особенности тогда, когда других методов нет вообще. Но не только можно, но и должно возражать и протестовать, когда экспериментаторы и клиницисты всеми способами стараются доказать, что новая модификация обнаруживает какие-то преимущества в сравнении с исходной структурой или во всяком случае в чем-то кого-то убеждает. Эти великодушные, почти всегда завышенные оценки экспериментаторов и клиницистов уже окончательно дезориентируют авторов новых средств и методов, которые и без того склонны к самообольщению.

Во всей этой очень сложной и запутанной ситуации обращает на себя внимание еще одно обстоятельство. В конце концов после кратковременного периода положительных оценок какого-нибудь препарата неизменно обнаруживается его несостоятельность и объективная характеристика так или иначе находит свое отражение в специальной литературе. Несмотря на все отрицательные характеристики, промышленность по пагубной инерции продолжает выпускать этот препарат, и самый факт выпуска реабилитирует никому не нужный вредный препарат.

Многое из того, что я сказал сейчас об антибиотикотерапии, относится к биологическим методам борьбы с инфекциями — вакцино- и серотерапии. В бесконечных попытках получить эффективные, т. е. создающие устойчивый иммунитет, вакцины и сыворотки власть догмы так же велика, как и в стремлении создать антибиотики, не вызывающие образования устойчивых форм микробов. Упорное нежелание строго разграничить и постоянно различать понятия иммуноген и аллерген приводит к той огромной, но безрезультатной растрате умственного труда, о которой писал Н. Ф. Гамалея. Нежелание иммунологов осознать тот факт, что системы иммуноген—антитело и аллерген—антитело диаметрально противоположны по своим свойствам и функциям, приводит к постоянному стремлению во что бы то ни стало увеличить концентрацию антител в организме. Иммунологи под гипнозом догмы не отдают себе отчета в том, что в огромном большинстве случаев их работа приводит не к иммунизации, а к аллергизации организма. Клиника же может четко разграничить инфекции, создающие иммунитет, от тех, которые сенсibilизируют организм. Только неотступное следование догме не позволяет понять это различие. Таким образом, современная химиотерапия находится сейчас в тупике. Стафилококки, например, когда-то были почти ничем, потом стали проблемой, а сейчас представляют неотвратимую угрозу для всего человечества. Современная медицина безоружна перед этим неумолимым врагом, и не нужно создавать себе на этот счет никаких иллюзий. Те проблемы, которые созданы антибиотиками, не могут быть решены с помощью антибиотиков. Поэтому в ответ на призыв: «Спасите антибиотики!» (Люфтас, 1968) я могу ответить так.

Структура пенициллина остается и сейчас такою же чудесной, какой она вышла из рук ее первооткрывателей 25 лет назад. С тех пор с ней не произошло никаких химических перемен. Все атомы и связи на своих местах — никаких изменений, никаких перегруппировок, все, как было. Но под воздействием этой структуры на окружающий микромир произошли тяжелые микрoэкологические превращения. Не пенициллин, не антибиотики, а микробы стали иными, они приобрели



устойчивость к тем химическим структурам, которые их когда-то уничтожали.

Задача сводится к уничтожению антибиотикоустойчивых штаммов микробов, в первую очередь стафилококков. Тогда первородных анти-микробных свойств антибиотиков хватит на гораздо более широкое патогенное микробное население окружающей человека среды. Само собой разумеется, с этой целью нельзя применить ни одного из известных в медицине антисептиков, так как главным резервуаром стафилококков и других резистентных микробов является организм живого человека. Такой антисептик прежде всего, помимо самого широкого спектра действия, должен обладать полной нетоксичностью. То, что мы знаем сейчас о свойствах иодиола, позволяет считать его лучшим из известных сейчас препаратов антимикробного действия. По моему глубокому убеждению, в данный момент это единственный препарат антисептического действия, который уже сегодня, немедленно, может быть с успехом применен для спасения антибиотиков путем широкой санации нашей среды обитания.

Я хочу сейчас сделать одно очень важное замечание, чтобы меня правильно поняли. Я никогда не утверждал и не утверждаю, что все исследования по антибиотикам нужно прекратить и нужно заниматься только иодполимерами. Я лишь утверждаю и не устану повторять, что нельзя исправить антибиотики с помощью антибиотиков, можно только усугубить эту безрадостную ситуацию. Спасти положение можно только энергичным и широким уничтожением антибиотикоустойчивых форм микробов. Иодиол и другие аналогичные препараты способны выполнить эту задачу. Применение их — самое широкое — сразу облегчит тяжелое положение пенициллина и других антибиотиков. Чем энергичнее и быстрее будут уничтожаться стафилококк, протей, патогенная грамотрицательная флора, тем активнее будут антибиотики при тяжелых формах сепсиса, эндокардита и тому подобной патологии. Вполне вероятно, что такие заболевания вообще будут протекать легче, так как особо опасные возбудители их будут встречаться гораздо реже, а может быть, и вовсе исчезнут под влиянием широкого применения иодполимеров. Для достижения такого результата иодиолотерапия — кратчайший путь. Необходимо только прекратить производство токсичных, малоэффективных и бесперспективных антибиотиков, чтобы как можно быстрее вернуть активность другим, прежде всего пенициллину, который может стать хорошим дополнением иодиола в тех случаях, когда иодиол пока применить не так легко.

Я не думаю, чтобы, ознакомившись со сказанным мною, читатель решил, что главной задачей иодиола является спасение антибиотиков. Главная, прямая и непосредственная задача иодиола — лечить больных людей и животных, широко используя его лечебный эффект.

Большие перспективы открывает применение иодиола как антисептика. Как известно, не в пример физической стерилизации, химическая стерилизация — слабое место хирургии. Как я уже говорил, для химической дезинфекции кожи применяют прежде всего соединения галогенов — растворы иода, хлорамина и некоторые другие, которые сильно раздражают кожу. Они не могут быть применены для санации носоглотки больных и персонала, а также для стерилизации полимерных материалов, применяемых в хирургии. С их помощью, не говоря уже об антибиотиках, нет возможности бороться с «внутрибольничной» инфекцией, в особенности стафилококковой. Я уже подробно рассказывал о той парадоксальной роли, какую играют хирургические стационары, родильные дома и другие учреждения, призванные бороться с инфекцией, в особенности стафилококковой, в выращивании, размножении и распространении

устойчивых форм микробов на земном шаре. Благодаря антисептическим полимерам, в стационарах выживают наиболее устойчивые, агрессивные микробы, в частности стафилококки, о действительном уничтожении которых в стационаре с помощью применяемых антисептиков не может быть и речи. Описанные выше высокоположительные однозначные результаты применения иодиола в крупных ленинградских родильных домах и других стационарах показывают, что «госпитализированные» стафилококки и прочие возбудители гнойных инфекций под действием иодиола в стационаре уничтожаются. Возникает обоснованная надежда, что проблема стафилококкового госпитализма в недалеком будущем будет решена.

Одной из очень важных, до сих пор нерешенных проблем хирургии является борьба с раневой инфекцией. Особенно сложной и трудной является борьба с ожоговой инфекцией. Ожоговая инфекция всегда определяет судьбу больных с тяжелыми ожогами. Впрочем, и при самых легких ожогах могут возникнуть тяжелые осложнения благодаря заражению вирулентной антибиотикоустойчивой флорой. «Ожоговая инфекция остается проблемой, ждущей своего разрешения. Именно она, в конечном счете, определяет прогноз тяжелой ожоговой болезни. Вряд ли возможны при этом радикальные перемены в предупреждении и лечении ожогового сепсиса, особенно в краткие сроки. Однако вероятно, что с годами будут найдены эффективные средства борьбы с ним. Это будут не антибиотики, даже не новые и новейшие. Большой опыт использования последних в борьбе с инфекционными осложнениями ожоговых ран, накопленный во всем мире, вряд ли оставляет сомнения в этом. Селекция микробов в ожоговой ране, с огромной скоростью видоизменяющая их патогенные свойства, сводит к нулю эффект антибиотиков, вводимых в ожоговые раны, и там, где омертвел кожный покров на площади тела, превышающей ее треть, развитие общей инфекции предрешено, как, в общем, и ее исход» (Арьев, 1971 : 203—204).

В последние годы появилась еще одна область хирургии, где применение иодиола в качестве дезинфектанта может принести очень большую пользу. В конце 1967 г. великий хирург Кристиан Барнард впервые совершил операцию пересадки сердца, а в 1971 — одновременную операцию пересадки сердца и легких. Со времени его первой операции во многих странах совершено уже до 200 операций пересадки сердца. Самым трудным вопросом при этих операциях является не оперативная техника, уже достаточно разработанная, а вопросы биологической несовместимости. Препараты, применяемые для предотвращения отторжения трансплантата, резко снижают защитные силы организма реципиента в борьбе со вторичной инфекцией. Значительная часть оперированных, несмотря на неслышанно строгую профилактику, погибает от вторичной инфекции. Как показывает практика, антибиотики и сульфаниламиды представляют очень ненадежную защиту.

Применение иодиола в качестве эффективного, нетоксичного, не травмирующего тканей, мягкого дезинфектанта имеет, конечно, огромные преимущества в сравнении с антибиотиками при любом хирургическом вмешательстве, а тем более при таких уникально сложных операциях. Опыт применения иодиола при оперативных вмешательствах у больных с пониженными защитными силами организма, например у диабетиков, показывает, что регенерация тканевых дефектов и заживление операционных ран протекают у них так же, как у пациентов, соматически вполне нормальных.

Учитывая высокоэффективные результаты применения иодиола для санации верхних дыхательных путей и рук персонала в акушерских стационарах, его с таким же успехом можно рекомендовать для санации

персонала и больных при операциях по пересадке сердца. Реципиентам как перед операцией, так и после необходимо санировать раствором иодиола верхние дыхательные пути, а с помощью его аэрозоля — легкие. При таких неимоверно сложных операциях, как пересадка сердца или одновременная пересадка сердца и легких, иодиол может оказать ценные услуги по предупреждению и лечению вторичной инфекции. При малейших признаках пневмонии необходимо энергично применять иодиол в виде аэрозоля и перорально для санации желудочно-кишечного тракта.

Водный раствор иодиола, как описано ранее (Володина и др., 1967), является прекрасной средой, служащей для консервации участков перикарда, твердой мозговой оболочки и других тканей при их пересадке даже в условиях тяжелой патологии. Раствор иодиола соответствующей концентрации с тем же успехом может быть применен для длительной консервации целых органов с сохранением их макро- и микроструктуры.

В заключение я перечислю заболевания, при которых иодиолотерапия уже дала положительные результаты и при которых иодиол отчетливо продемонстрировал свои преимущества перед всеми другими средствами лечения: острая ангина, хронический тонзиллит, гнойное воспаление среднего уха, оза, кандидоз полости рта, инфицированные раны, инфицированные ожоги, химические ожоги полости рта, глотки и пищевода, дизентерия и другие кишечные заболевания, абсцессы и флегмоны, гнойный мастит, хронический остеомиелит, острый парапроктит, деструктивный панкреатит, послеоперационные нагноения, гнойный перитонит, трофические и варикозные язвы, хронический цистит, пуэрперальные язвы и гнойные раны промежности, трихомоназ мочеполовых органов женщины, конъюнктивит, кератит вирусный, кератит гнойный, ранения глазного яблока, век и глазницы, острый стоматит, периодонтит, альвеолит, плевриты различной этиологии и ряд других.

Иодиол применяется еще для следующих целей: обеззараживание рук и носоглотки персонала в акушерских стационарах, профилактика офтальмопленнорей новорожденных, санация кишечника как профилактика старения, обеззараживание корневых каналов зубов, профилактика ряда гнойных заболеваний, консервация тканей.

В ветеринарии иодиол применяется при следующих заболеваниях: простая и токсическая диспепсия у поросят-сосунков и телят-молочников, гастроэнтериты паратифозные у поросят, гастроэнтерит у поросят-отъемышей, дизентерия (балантидиоз) у свиней, диспепсия у цыплят, кокцидиоз у белых мышей, кокцидиоз и пуллороз у цыплят, гельминтные бронхопневмонии у телят и овец, вагиниты, цервициты, эндометриты и маститы у коров, трихомоназ и вибриоз у быков, актиномикоз крупного рогатого скота, ларинготрахеит кур.

Этот список, который с каждым годом будет расширяться, представляет убедительное доказательство клинического могущества иодиола. Иодиол демонстрирует такую совокупность свойств, какую до сих пор не обладал и не обладает ни один из известных в медицине антисептических препаратов. Свойства систем, содержащих положительно одновалентную форму иода, позволяют варьировать их агрегатное состояние, а следовательно, разнообразить методы применения и фармацевтические формы иодиола (растворы, твердая фаза или аэрозоли), что, конечно, еще более расширит клиническую сферу его применения.

Возникает вопрос, насколько долговечны иодиол и другие препараты биологически активного иода. Водно-спиртовый раствор иода широко применяют в медицине в качестве высокоэффективного антисептического препарата свыше 100 лет. За этот срок никто никогда не сообщал о каком бы то ни было снижении антибактериальной активности препаратов молеку-

лярного иода. Поскольку иодполимеры — иодполивинилалкоголь, иодистый крахмал, иодполивинилпирролидон, — как мною показано, также содержат иод в степени окисления  $\sim 1+$ , можно с абсолютной уверенностью утверждать, что антисептическими свойствами, т. е. бактерицидным, антивирусным и фунгицидным действием, они будут обладать в течение неограниченно продолжительного времени: при контакте с молекулой, заключающей иод в состоянии окисления  $\sim 1+$ , микроб погибает, о каком-нибудь привыкании, адаптации живой протоплазмы к соединениям иода в этой форме не может быть и речи. В системе иодполимер—микроб свойства обоих компонентов не меняются, система является экологически стабильной, сохраняя свои начальные биологические свойства. Иод в степени окисления  $\sim 1+$  в настоящее время обнаруживает такую же антимикробную активность, как и 100 лет назад. Экологически иод в состоянии окисления  $1+$  вечен.

## ЛИТЕРАТУРА

- А б р а з е в и ч И. В. 1962а. Лечение хронического тонзиллита иодиномом. В сб.: Иодином и его примен., М.—Л.
- А б р а з е в и ч И. В. 1962б. О применении иодиномла при кандидозах слизистых оболочек ЛОР-органов. В сб.: Иодином и его примен., М.—Л.
- А д о А. Д. 1952. Возбуждение и повреждение в механизме иммунных и аллергических реакций. В сб.: Пробл. реактивности и шока, Тр. 1-й Всесоюзн. конф. патофизиол., Казань, 31 I—4 II 1950 г., М.
- А д о А. Д. 1969. Аллергия, иммунопатология и инфекционный процесс. В сб.: Тез. докл. III Всеросс. съезда терапевтов, 7—12 февр. 1969 г., Ленинград, М.
- А д о А. Д. 1970. Общая аллергология. Руководство для врачей. М.
- А д о А. Д., Ю. П. Б о р о д и н. 1966. Аллергические реакции от антибиотиков. В сб.: Клинич. примен. антибиотиков, Л.
- А л е к с а н д е р Г. Л. 1958. Осложнения при лекарственной терапии. М.
- А л е к с а н д р о в Г. И., А. А. С м о р о д и н ц е в, Н. М. Б е л я е в а, Б. Я. В а с и л ь е в а, Р. А. Г е ф т, В. Г. П а н т е л е е в, М. А. С е й ф е р, А. А. С е л и в а н о в. 1971. Обоснование безвредности и эффективности перорального применения живой гриппозной вакцины. Бюлл. ВОЗ, 428.
- А л ь м е е в Х. Ш. 1960. О морфологии зоба у животных. В сб.: Первая конф. патологоанатомов Латв. ССР. Тез. докл. Рига.
- А н д р е е в а Г. 1970. Консультации. Химия и жизнь, 7 : 74.
- А н д р о с о в а А. А. 1952. Дальнейший опыт вакцинотерапии хронической дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 4 : 20.
- А н т о н о в А. М., А. В. А р х а н г е л ь с к и й, Б. Г. В о л ы н с к и й, Л. А. М а р т ы н о в, Н. С. С о л у н. 1969. Биологические свойства некоторых производных иодополивинилового спирта. В сб.: Матер. 2-й республ. научн. конф. по примен. полимеров в хирургии, Киев.
- А н т р о п о в а Т. А., А. Г. Л о м а г и н, В. О. М о х н а ч, Г. Г. Ш у х т и н а. 1964. Действие различных форм иода на растительные клетки. Докл. АН СССР, 155 : 1.
- А р ж е л а с Л. К. 1940. Серологический диагноз бациллярной дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 7 : 24.
- А р ж е л а с Л. К. 1942. Серодиагноз у дизентерийных хроников. Тр. Моск. гор. ин-та эпидемиол. и бактериол., 4 : 47.
- А р ь е в Т. Я. 1962. Ожоговая болезнь (клиника, патогенез, принципы лечения). Клинич. мед., 3 : 7.
- А р ь е в Т. Я. 1966. Термические поражения. Л.
- А р ь е в Т. Я. 1971. Ожоги и отморожения. Л.
- А х у н д о в а К. А. 1952. Сравнительное изучение влияния некоторых лекарственных препаратов на аэробную флору фекалий и содержимого кишечника у экспериментальных животных. Автореф. дисс. М.
- Б а л а ш е н к о С. Г. 1971. Опыт профилактики диспепсии телят. Ветерин., 2 : 82.
- Б а л я н с к а я Р. З. 1963. О лечении луночных болей. Стоматол., 1 : 105.
- Б а р к е р С. Б. 1963. Биохимия гормона щитовидной железы. В сб.: Щитовидная железа (физиол. и клиника), Л.
- Б а р о я н О. В. 1967. Современные данные по эпидемиологии и профилактике холеры Эль-Тор. М.
- Б а р т о н Д. Г. Р. 1971. Новые пути синтеза тетрациклина. Журн. Всесоюзн. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 16, 2 : 165.
- Б а х у т а ш в и л и В. И. 1969. Внутриклеточное паразитирование шигелл и смешанная инфекция культур тканей шигеллами и вирусами. Сов. мед., 6 : 21.

- Безверхова С. Т., А. Т. Лукьянов, Д. В. Сокольский. 1963. Потенциометрические измерения в различных средах. Докл. АН СССР, 148, 4 : 881.
- Безденжных И. С. 1969. Иммунопрофилактика кишечных инфекций. В кн.: Практическая иммунол., М.
- Безредка А. М. 1925. Местная иммунизация. Paris.
- Беликова Е. М. 1964. О лечебном применении йодиола при хронических периодонтитах. Стоматол., 1 : 30.
- Берман В. И., П. И. Беневоленский, Б. П. Угрюмов. 1933. Новые данные о гиперэргическом воспалении и их значение в патогенезе заболеваний легких. Тр. Ленингр. губ. ин-та.
- Бибинова Л. С. 1932. К вопросу об экспериментальной дизентерии. Арх. биол. наук, 22, 4 : 271.
- Биезинь А. П. 1966. Химические ожоги пищевода у детей. Москва—Берлин (ГДР).
- Билибин А. Ф. 1958. Хроническая дизентерия, ее место среди других кишечных заболеваний и проект классификации последних. Сов. мед., 8 : 94.
- Билибин А. Ф., И. Н. Шетинина. 1962. Лечение больных острой дизентерией по последним данным клиники. Вестн. АМН СССР, 2 : 62.
- Богданов И. Л. 1956. Современное состояние учения о дизентерии и задачи борьбы с ней. Врач. дело, 6 : 562.
- Богомолова Л. Г., Е. Ф. Измайлова, Т. А. Кротова, В. О. Мохнач. 1962. Экспериментальное и клиническое изучение раствора подполивинового спирта (йодиола). В сб.: Йодиол и его примен., М.—Л.
- Бойд У. 1969. Основы иммунологии. М.
- Болдырев Т. Е., А. Б. Алексанян, И. И. Шатров, А. С. Коршакова, М. З. Лейтман, В. И. Фролов, Н. И. Ковалева. 1959. Изучение эффективности спиртовой дизентерийной вакцины в широком эпидемиологическом наблюдении. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 7 : 3.
- Бондарев В. Н., В. И. Покровский, А. А. Сумароков. 1969. Профилактические прививки и их влияние на организм. В сб.: Тез. докл. III Всеросс. съезда терапевтов, 7—12 февр. 1969 г., Ленинград, М.
- Бошьян Г. М. 1961. Однохлористый йод — новое дезинфицирующее средство. Тр. Всесоюзн. н.-иссл. ин-та вет. санитарии, 19 : 39.
- Бубличенко Л. И. 1912. Бленнорея глаз у новорожденных и ее предупреждение. Дисс. СПб.
- Бургасов П. Н., К. Г. Гапченко. 1959. Вакцинопрофилактика в США. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 10 : 130.
- Ванцян Э. Н., Р. А. Тошчаков. 1971. Лечение ожогов и рубцовых сужений пищевода. М.
- Варданян А. С. 1967. Некоторые вопросы сосудистой и тканевой проницаемости при хроническом тонзиллите и сопряженных с ним заболеваниях. Автореф. дисс. Ереван.
- Варданян А. С. 1968. Материалы о состоянии сосудистой проницаемости при хроническом тонзиллите. Вестн. оторинолар., 2 : 66.
- Васильев Н. О. 1948. Лечение стрептококковым туберкулезного менингита у детей. Пробл. туберкулеза, 5 : 22.
- Васильева Е. Т., Н. И. Казанская, Г. Г. Хечинашвили. 1967. Применение йодиола для лечения больных с пuerперальными язвами и гнойными ранами промежности. В сб.: Йодиол в мед. и ветерин., Л.
- Васильева Е. Т., В. Н. Кацаева, Г. Г. Хечинашвили. 1962. Применение йодиола для терапии трихомониаза мочеполювых органов женщины. В сб.: Йодиол и его примен., М.—Л.
- Васильева Е. Т., А. В. Кашинский, Г. Г. Хечинашвили. 1962. Йодиол как средство профилактики маститов в послеродовом периоде. В сб.: Йодиол и его примен., М.—Л.
- Васильева Е. Т., М. В. Крачковская, Н. В. Смирнова, Г. Г. Хечинашвили. 1967. Раствор йодистого крахмала (амилоидина) как средство профилактики офтальмобленнореи у новорожденных детей. В сб.: Йодиол в мед. и ветерин., Л.
- Ваучская С. А., А. П. Макрушина, Е. А. Саравайская. 1967. Применение йодиола в хирургической стоматологии. В сб.: Йодиол в мед. и ветерин., Л.
- Вашков В. И., Е. Е. Одинец, Ю. П. Волков. 1967. Опыт борьбы со стафилококком в родильных домах с помощью бактерицидных мыл. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 2 : 134.
- Вернадский В. И. 1954а. Химические элементы, их классификация и формы нахождения в земной коре. Избр. соч., 1, М.
- Вернадский В. И. 1954б. Химические элементы и механизм земной коры. Там же.
- Вернадский В. И. 1954в. О рассеянии химических элементов. Там же.
- Вернадский В. И. 1960. Живое вещество в биосфере. Избр. соч., 5, М.

- Вернадский В. И. 1965. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения. М.
- Вернер С. К. 1963. Физиология щитовидной железы. В кн.: Щитовидная железа, Л., раздел I.
- Вертинский К. И., В. А. Аликаев, В. М. Подкопаев, В. П. Шишков, И. А. Андреев, В. П. Власов, А. П. Мамаев, И. П. Шульковский. 1965. Диагностика, лечение и профилактика токсической диспепсии телят. Ветерин., 1 : 59.
- Виноградов А. П. 1935, 1944. Химический элементарный состав организмов моря, 1 и 2. Тр. Биогеохим. лаб. АН СССР, М.
- Виноградов А. П. 1950а. Биогеохимия. БСЭ, 5, М.
- Виноградов А. П. 1950б. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. М.
- Виноградов А. П. 1952. Основные закономерности в распределении микроэлементов между растениями и средой. В сб.: Микроэлементы в жизни раст. и животных, Тр. Конф. по микроэлементам, 15—19 марта 1950 г., М.
- Виноградов А. П. 1967. Введение в геохимию океана. М.
- Вишневский А. А., М. Шрайбер. 1961. Ожоги. БМЭ, 21 : 534.
- Войно-Ясенецкий М. В. 1963. Локализация возбудителей дизентерии в кишечнике. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 11 : 56.
- Волков В. К. 1961. К вопросу лечения при послеожоговых рубцовых сужениях пищевода у детей. Вестн. оторинолар., 1 : 79.
- Вологдин А. Г. 1966. Природа древней нефти. Природа, 2 : 27.
- Воробьев А. Н. 1967. Применение йодиола при ларинготрахеите кур. В сб.: Йодиол в мед. и ветерин., Л.
- Воротынцева Н. В. 1966. Антибиотики и их влияние на течение дизентерии у детей. В сб.: Клини. примен. антибиотиков, Л.
- Гайсинский М., Ж. Адлов. 1968. Радиохимический словарь элементов. М.
- Генгринович А. И. 1946. Применение солянокислого раствора хлористого йода для объемно-аналитических определений. Фармация, 6 : 5.
- Генкин А. В. 1939. К вопросу раннего лечения свежих ожогов пищевода. Журн. ушн., нос. и горл. бол., 1 : 72.
- Глассон А. А. 1969. Результаты различных вариантов пломбирования каверн легкого и плевральной полости гелем подполивинилового спирта. В сб.: Матер. 2-й республ. научн. конф. по примен. полимеров в хирургии, Киев.
- Глотов В. А. 1964. О нарушении акта глотания при ожоге пищевода. В сб.: Диагностика и лечение заболеваний пищевода и желудка, Научн. тр. Омского мед. ин-та, 56 : 69.
- Глязер Г. 1969. О мышлении в медицине. М.
- Година Д. А., Г. П. Фаерман. 1967а. Спектры поглощения водных растворов соединений йода с поливиниловым спиртом. Журн. общ. хим., 37, 3 : 597.
- Година Д. А., Г. П. Фаерман. 1967б. Спектры поглощения водных растворов подполивинилбората. Журн. общ. хим., 37, 4 : 945.
- Гонюковские инфекции. 1965. Хроника ВОЗ, 19 : 7.
- Горницкая Э. А. 1947. Роль печени в патогенезе и клинике геморрагических колитов у детей. Педиатрия, 2 : 9.
- Горюшенко Г. Г., Ю. И. Соколик. 1969. Отдаленные результаты пломбирования каверн подполивиниловым спиртом у больных легочным туберкулезом. В сб.: Матер. 2-й республ. научн. конф. по примен. полимеров в хирургии, Киев.
- Государственная фармакопея СССР. 1968. Изд. X. М.
- Григорьев А. В. 1891. К вопросу о микроорганизмах при дизентерии. Воен.-мед. журн., 171 : 73.
- Грошавский Л. В., Г. М. Вайндрах. 1947. Частная эпидемиология. М.
- Гузилов П. А. 1940. Профилактика офтальмопленнореи новорожденных пенициллином. Акушерство и гинекол., 5 : 37.
- Гуревич Г. П., Л. К. Жабская, Э. А. Межвинская. 1953. Содержание йода в йодированной соли в зависимости от температуры, влажности и срока хранения. Вопр. питания, 12, 1 : 84.
- Гусарская И. Л. 1968. Клинико-иммунологическая характеристика современной дизентерии Зонне у детей и некоторые вопросы патогенеза повторного бактериовыделения. В сб.: Матер. Всесоюзн. конф. и расширен. пленума ВОЭМИ им. И. И. Мечникова по пробл. кишечных инфекций, г. Волгоград, 26—28 ноября 1968 г., М.
- Данилов И. В. 1933. Раннее лечение свежих ожогов пищевода. Нов. хирург. арх., 29 : 515.
- Данилов И. В. 1936. О раннем лечении свежих ожогов пищевода. Сов. хирург., 8 : 190.
- Данилов И. В. 1962. Пищевод. Ожоги. БМЭ, 24 : 687.

- Джалиашвили О. А., Н. В. Плошинская. 1962. Применение иодкрахмала для санации конъюнктивального мешка. В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Джанелидзе Ю. Ю. 1954. Ожоги пищевода. Собр. соч., 4. М.
- Джанелидзе Ю. Ю., В. Н. Постников. 1951. Ожоги. В кн.: Опыт Сов. мед. в Великой отечеств. войне 1941—1945 гг., 1, М.
- Джикидзе Э. К. 1956. Опыт повторного заражения обезьян дизентерией Зонне. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 3 : 3.
- Джикидзе Э. К. 1957. Экспериментальные исследования по вопросам инфекционного иммунитета при дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 4 : 58.
- Джикидзе Э. К. 1959. Предохранительная вакцинация против дизентерии Зонне в опытах на обезьянах. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 7 : 123.
- Дмитриев Е. М., В. И. Скворцов. 1953. Иод. БСЭ, 18, М.
- Долгунова Т. А., М. П. Бутко, А. М. Смирнов. 1970. Определение остаточных количеств стрептомицина в меде и его санитарная оценка. Ветерин., 4 : 113.
- Домрачев В. М. 1966. Дизентерия. Киев.
- Дробинский И. Р. 1942. Острые и хронические кишечные расстройства у человека, вызванные бактериями паратифа В. Сов. мед., 7 : 14.
- Дубовский В. Г. 1955. Симптомы гастрита в клинике острой дизентерии. Врач. дело, 7 : 631.
- Дубовый С. З., Н. Х. Кучерук. 1963. Иодиол для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний у телят и поросят. Ветерин., 7 : 47.
- Дульнев В. И. 1967. К вопросу этиологии диспепсии новорожденных телят. Ветерин., 1 : 65.
- Думеш М. Г., Е. А. Милорадовская. 1956. Эпидемиологическая эффективность противодизентерийной иммунизации иммуногеном. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 3 : 12.
- Дымченко Л. А. 1964. Ожоги пищевода по материалам ЛОР-клиники. Тр. ЛОР-кафедры Оренбург. мед. ин-та, Оренбург.
- Евдокимов А. И., Г. А. Васильев. 1964. Хирургическая стоматология. М.
- Евдокимов П. Д. 1963. Применение иодиола и иодистого крахмала в ветеринарии. Л.
- Евдокимов П. Д., С. Д. Штейнбок. 1967. Антимикробные и лечебные свойства иодиола при желудочно-кишечных заболеваниях молодняка сельскохозяйственных животных и птиц. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Елецкая О. И., М. А. Кацадзе, В. П. Мельникова. 1962. Иодиол как средство лечения острых и хронических гнойных заболеваний. В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Елкин И. И. 1953. Тематический план совместных научно-исследовательских работ институтов эпидемиологии и микробиологии по проблеме дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 7 : 35.
- Елкин И. И. 1969. Актуальные вопросы эпидемиологии дизентерии. В сб.: Матер. симпози. по актуальн. вопрос. эпидемиол. и профил. дизентерии, 4—6 июня 1968 г., М.
- Елкин И. И., Ю. П. Солодовников. 1968. Актуальные проблемы эпидемиологии дизентерии. В сб.: Матер. Всесоюз. конф. и расширен. пленума ВОЭМИ им. И. И. Мечникова по проблеме кишечных инфекций, г. Волгоград, 26—28 ноября 1968 г., М.
- Епифанов А. М. 1962. Лечение иодиолом больных туберкулезной эмпиемой плевры. В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Епифанов А. М. 1967. Иодиолотерапия при плевритах различной этиологии способом создания высокого вакуума. В сб.: Иодиол в медицине и ветеринарии, Л.
- Еремин Ю. Н. 1965. Содержание иода в пищевых продуктах и качество питания населения в некоторых районах Урала, благополучных по эндемическому зобу. Вопр. питания, 24 : 3.
- Жданов В. М., Г. В. Выгодчиков, Ф. И. Ершов, А. А. Ежов, Н. Б. Коростелев. 1967. Занимательная микробиология. М.
- Желтаков М. М., Б. А. Сомов. 1968. Аллергия к лекарственным веществам. М.
- Жестоканов О. П. 1961. Применение иодполивинилового спирта и бигуаля при кокцидиозе цыплят. Сб. работ Вологодск. н.-иссл. ветерин. станции, 5 : 168.
- Жолудов В. П. 1971. Лечебное действие антимикробных препаратов при диспепсии телят. Ветерин., 1 : 76.
- За высокие показатели сохранения молодняка. 1967. Ветерин., 4 : 1.
- Загарских М. Г. 1961а. Лечение ожогов и рубцовых сужений пищевода перитонеальными трубками. В сб.: Тез. докл. 27-го Всесоюз. съезда хирургов СССР, М.



- Загарских М. Г. 19616. Лечение острых ожогов и стенозов пищевода. Кишинев. За дальнейшее снижение заболеваемости кишечными инфекциями. 1969. Сов. мед., 6 : 5.
- Зак В. И., Л. Е. Олифсон, Л. Ф. Михайлова. 1969. О иодировании поваренной соли подкрахмалом. Вопр. питания, 5 : 76.
- Замятин К. Н. 1970. Применение пролонгированного дибомидина при бронхопневмонии ягнят. Ветерин., 3 : 82.
- Здродовский П. Ф. 1950. Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. М.
- Здродовский П. Ф., Е. М. Голиневич. 1956. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. М.
- Земсков М. 1971. Меняющие свой облик. Наука и жизнь, 2 : 99.
- Зильбер Л. А. 1958. Основы иммунологии. М.
- Зубехина Л. М., С. И. Луцкая. 1967. Применение иодиола при эмпиемах плевры. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Зусмановский А. Г. 1970. К вопросу этиологии диспепсии и колибактериоза телят. Ветерин., 3 : 86.
- Зыкова О. Л. 1957. Кишечные расстройства после перенесенной дизентерии у детей раннего возраста. Автореф. дисс. Киев.
- Ивашенцов Г. А., М. Д. Тушинский, В. А. Башенин, М. Г. Данилевич. 1951. Курс острых инфекционных болезней. Л.
- Инфекционные болезни. 1966, 1968, 1970. Хроника ВОЗ, 20 : 156, 22 : 177, 24 : 284.
- Каган Р. С., Р. Я. Казначей. 1951. О профилактике эндемического зоба. Врач. дело, 4 : 305.
- Казаринов Н. Н. 1903. Палочка Shiga как возбудитель кровавого поноса. Русский врач, 41 : 1417.
- Карнаухов В. К. 1963. Неспецифический язвенный колит. М.
- Карчемский И. С. 1959. Луночные боли. Стоматол., 6 : 59.
- Кассиль Г. Н. 1969. Наука о боли. М.
- Кассирский И. А. 1970. О врачевании. М.
- Кац М., Х. Копровски. 1968. Искоренение инфекций: точка зрения биолога. Химия и жизнь, 4 : 55.
- Кацнельсон А. Б. 1969. Герпетические заболевания глаз. Л.
- Кашкин П. Н., А. М. Безбородов, Н. П. Елинов, В. А. Цыганов. 1970. Антибиотики. Л.
- Кизеветтер И. В. 1938. Морские водоросли ДВК, их химический состав и использование. Вестн. ДВФ АН СССР, 31 : 4.
- Климов К. В., Н. Я. Рязанова. 1971. О патогенезе инфекционной и лекарственной аллергии у больных острой дизентерией и об их зависимости от метода введения тетрациклина. Антибиотики, 2 : 145.
- Клячкин Л. М., В. М. Пинчук. 1969. Ожоговая болезнь. Л.
- Ковалев М. М., Б. Б. Роднянский. 1968. Эндемический зоб на Украине. Киев.
- Ковальский В. В. 1972. Биологическая роль иода. В сб.: Биол. роль иода, М.
- Кожыбски Т., З. Ковшык-Гиндифер, В. Курылович. 1969. Антибиотики, I—II. Варшава.
- Колбасенко И. С. 1904. К вопросу о лечении кровавого поноса. Практ. врач, 21 : 550.
- Колдин Е. 1966. Быстрые реакции в растворе. М.
- Колесников Н. М. 1952. К патоморфологии экспериментальной бактериальной дизентерии Шига у голодающих животных (кроликов). Архив. патол., 14, 1 : 81.
- Колтыпин А. А. 1948. Патогенетические основы клинической классификации острых инфекционных болезней у детей. М.
- Кононов Г. А. 1968. Биопсия эндометрия и ее значение для дифференциальной диагностики и терапии бесплодия у коров. Автореф. дисс. Л.
- Корецкая Л. С., Д. М. Хашимов. 1952. Случаи неуспеха при вакцинотерапии хронической бактериальной дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 4 : 22.
- Космачевский В. В. 1955. К вопросу о диагностике и лечении дизентерии. Здравоохр. Белоруссии, 1 : 21.
- Космодамианский В. Н., Т. Г. Старкова, Е. П. Шувалова, Н. С. Барташевич, М. А. Башмакова, М. П. Зыков, Н. Г. Бадаева, Н. А. Пустовалова, А. Ф. Копылова, В. М. Шубик. 1958. Сравнительное изучение действия различных антибиотиков на дизентерийные бактерии и опыт клинического их применения. В сб.: Вопр. бактериол., иммунол. и химиотерапии при кишечных инфекциях, Л.
- (Косьяков М. Г.) Kossiakoff M. G. 1887. De la propriété qui possèdent les microbes de s'accomoder aux milieux antiseptiques. Ann. Inst. Pasteur, 1 : 465.

- Коулсон Ч. А. 1965. Валентность. М.
- Краков В. А. 1968. Профилактика заболеваний щитовидной железы. М.
- Краснопевцева О. С., А. М. Яковлев, А. А. Минкин. 1966. Бактериemia и естественная резистентность к инфекции при ожоговом шоке. В сб.: Ожоги. Первая Донецкая н.-практ. конф., Тез. докл., Донецк.
- Краткие заметки. Работа консультативной бригады ВОЗ по диарейным заболеваниям. 1965. Хроника ВОЗ, 19 : 39.
- Крылов В. Ф. 1965. Сравнительная оценка лечебных средств при кокцидиозе цыплят. Ветерин., 5 : 69.
- Кудлай Д. Г. 1950. О значении внешнего вида колоний при изучении изменчивости дизентерийных бактерий. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 12 : 40.
- Кулиев Ш. М. 1962. Влияние новых иодных удобрений на рост, развитие и урожайность хлопчатника. В сб.: Микроэлементы в сельск. хоз. и мед., Киев.
- Курашвили А. Е. 1962. О применении хлористого иода при лечении озоны. В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Курбангалеев С. М., О. И. Елецкая, В. П. Мельникова. 1967. Применение иодиола для лечения больных с острыми и хроническими гнойными заболеваниями. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Курбатов И. М. 1949. Происхождение и состав органических веществ торфа. В сб.: Тр. юбил. сессии, посвящ. 100-летию со дня рожд. В. В. Докучаева, М.—Л.
- Лаврентьев А. И. 1953. Биологическая роль иода. В сб.: Незаразные болезни с.-х. животн., М.
- Лагун И., А. Макаренко. 1966. Стенокардия и инфаркт миокарда. Минск.
- Ламкин С. И. 1954. Незаразные болезни молодячка сельскохозяйственных животных Бурят-Монголии, их профилактики и лечение. Улан-Удэ.
- Левенбук И. С., З. М. Андреева. 1962. К патологической анатомии экспериментальной дизентерии. Вестн. АМН СССР, 2 : 70.
- Либов Л. Л. 1951. Лекарственная терапия. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг., 1. М.
- Литвинов В. С. 1961. Кондитерские изделия с морской капустой. Хлебопек. и кондитер. промышл., 8 : 10.
- Лихачев А. Г. 1954. Ожоги глотки и гортани. В кн.: Хирург. бол. глотки, гортани, трахеи, бронхов и пищевода, М.
- Лозанов Н. Н. 1963. Ожоги глотки, гортани, трахеи и пищевода. В кн.: Руководство по оторинолар., 3, 16 : 474.
- Лопотко И. А., О. Ю. Лакоткина. 1963. Острый и хронический тонзиллит, их осложнения и связь с другими заболеваниями. Л.
- Лофтас Т. 1968. Спасите антибиотики! За рубежом, 21 : 28.
- Магид Е. А., И. И. Груздева, Н. П. Федотова, В. Г. Пушкина. 1969. Электрофорез в комплексном лечении периодонтитов. Сб. научн. работ Волгоград. гос. мед. ин-та, 22.
- Макаревич Я. А. 1962. Некоторые вопросы клиники хронического неспецифического язвенного колита и кортикостероидная терапия его. В кн.: Физиология и патология кишечника, М.
- Макаренко А. 1958. Букирование пищевода у взрослых. БМЭ, 4 : 720.
- Мак-Джигги Д. А. 1963. Фармакология тиреоидных препаратов. В кн.: Щитовидная железа, Л., гл. 41.
- Максимова В. А. 1971. Применение концентрированных растворов иодиола в полость уха после тимпанопластики. В сб.: Научн. тр. Ленинград. гос. ин-та усоверш. врачей, 94.
- Максимович Н. А. 1959. Дизентерия. Патологическая анатомия. БМЭ, 9 : 343.
- Манассеин В. А. 1874. Об отношении бактерий к зеленому кистевику (*Penicillium glaucum* LKS, *Penicillium crustaceum* FRS) и о влиянии некоторых средств на развитие этого последнего. Военно-мед. журн., 112 : 9, 29, 138.
- Масино И. А. 1952. К вопросу о природе изменений активности холинэстеразы крови и тканей при аллергии. В кн.: Probl. реактивности и шока, Тр. 1-й Всесоюзн. конф. патофизиол., Казань, 31 I—4 II 1950 г., М.
- Матусевич М. Я. 1964. Применение общей анестезии при лечении обожженных. Автореф. дисс. Л.
- Мациевская Е. А. 1963. О применении кортикостероидов при свежих химических ожогах пищевода. Журн. ушн., нос. и горл. бол., 5 : 54.
- Медне К. К. 1955. О развитии резистентности стафилококков к пенициллину в организме инфицированных животных, не подвергавшихся пенициллинотерапии. Тр. Ин-та микробиол., 12 : 133.
- Медонски Я. 1957. Об острых и хронических стенозах пищевода, вызываемых едкими химическими веществами. Вестн. оторинолар., 2 : 3.
- Мейсель М. Н. 1950. Функциональная морфология дрожжевых организмов. М.—Л.

- Мейсель М. Н., В. О. Мохнач, И. П. Вакина, Л. А. Селиверстова, В. М. Бородин, Л. Л. Романова. 1971. О механизме антимикробного действия биологически активных форм йода. Изв. АН СССР, Сер. биол., 6 : 819.
- Мельникова В. П. 1967. Опыт применения иодиола в пред- и послеоперационном периоде при гомо-аллопластике пищевода у раковых больных. В сб.: Иодиол в мед. и вет., Л.
- Менделеев Д. И. 1949. Сочинения, XIII. Основы химии. М.—Л.
- Меньшутин М. А. 1940. К вопросу о профилактике гонобленнорей у новорожденных. Вестн. офтальмол., 17, 6 : 767.
- Меркулов М. 1959. Лечебное применение препаратов йода. БМЭ, 11 : 1072.
- Микульский Г. Ф., Л. Г. Дубина, Л. И. Хомутов, Е. П. Корчагина. 1969. Физико-химические свойства гелей поливинилового спирта с конго-красным — основы пломбировочного материала «конгопол». В сб.: Матер. 2-й республ. научн. конф. по примен. полимеров в хирургии, Киев.
- Минервин С. М., С. П. Жак, К. И. Червякова. 1955. Наблюдения над механизмом «сенсibilизирующего» действия ботулинового токсина. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 5 : 48.
- Миронова Т. Н., В. О. Мохнач. 1962. О противовирусном действии иодиола. В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Митченко И. К. 1955. Влияние гельминтов на течение дизентерии и вопросы дегельминтизации при ней. Автореф. дисс. Киев.
- Млечин Б. М., В. Е. Казакова, С. М. Цирюльникова, М. М. Гамер. 1964. Лечение больных хроническим тонзиллитом иодиолом. В сб.: Тез. докл. на расширенн. пленуме правления Всесоюзн. научн. о-ва оторинолар. 26—29 января 1964 г. в Москве, М.
- Мозгов И. Е. 1971. Сравнительная оценка антибиотиков тетрациклиновой группы. Ветерин., 1 : 82.
- Моисеев Г. 1970. Парацельс из рода Бомбастов. Химия и жизнь, 3 : 35.
- Морозова Е. М. 1961. К вопросу об осложнениях после операции удаления зуба. Стоматол., 3 : 104.
- Мохнач В. О. 1957. Об этиологии и патогенезе бактериальной дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1 : 11.
- Мохнач В. О. 1959. Предварительные данные о применении иодистого крахмала (амилоидина) у больных дизентерией. В сб.: Важнейшие инфекц. болезни, Сб. научн. тр. ИСГМИ, 46 : 146.
- Мохнач В. О. 1962а. Иодвысокополимеры и иодиол. В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Мохнач В. О. 1962б. Соединения йода с высокополимерами, их антимикробные и лечебные свойства. М.—Л.
- Мохнач В. О. 1967а. Иодвысокополимеры и их применение в медицине и ветеринарии. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Мохнач В. О. 1967б. Иод, его связи с растениями и значение для медицины и сельского хозяйства. Раст. ресурсы, 3 : 157.
- Мохнач В. О. 1968. Теоретические основы биологического действия галоидных соединений. Л.
- Мохнач В. О., С. Н. Андреев, Е. В. Строганов. 1960. О цветности растворов йода в олеуме. Докл. АН СССР, 130 : 786.
- Мохнач В. О., Л. Б. Борисов, М. А. Литвинов, Н. А. Матыко. 1960. Об антибактериальных свойствах иодполивинилалкоголя. Микробиол., 29 : 600.
- Мохнач В. О., И. П. Зueva. 1961. Спектрофотометрическое исследование водных растворов иодполивинилового спирта. Докл. АН СССР, 136 : 832.
- Мохнач В. О., И. П. Зueva. 1964. Спектрофотометрическое исследование водных растворов иодполивинилбората. Докл. АН СССР, 155 : 846.
- Мохнач В. О., М. А. Литвинов, Л. Б. Борисов, Н. А. Матыко, М. И. Смирнова-Иконникова. 1960. Антибактериальные свойства иодистого крахмала и его компонентов. Микробиол., 29 : 451.
- Мохнач В. О., Е. Р. Попова. 1971. Микроколичественное определение йода в пищевых продуктах методом аргентопотенциометрического титрования. Журн. прикладн. хим., 9 : 1979.
- Мохнач В. О., Е. Р. Попова, Ф. Х. Яхина. 1968. Использование йодированных кондитерских изделий для профилактики зоба в эндемических очагах. В сб.: Вопр. рац. питания, Киев.
- Мохнач В. О., Л. Н. Пропп. 1966. О валентных состояниях йода в комплексных соединениях с высокополимерами. Докл. АН СССР, 170 : 103.
- Мохнач В. О., Л. Н. Пропп. 1967. О форме йода в комплексных соединениях с высокополимерами и причине их биологической активности. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.

- Мохнач В. О., Л. Н. Пропп. 1968. Определение иода в присутствии высокополимеров методом прямого аргентометрического титрования. Журн. аналит. хим., 23, 2 : 255.
- Мохнач В. О., Н. М. Русакова. 1960. Спектрофотометрическое исследование водных растворов иодистого крахмала и амилозы. Докл. АН СССР, 135 : 1143.
- Мохнач В. О., Н. М. Русакова. 1962. Спектрофотометрическое исследование соединений иода с одной положительной валентностью. Докл. АН СССР, 143 : 122.
- Мохнач В. О., С. Д. Штейнбок. 1962. О получении подвысокополимеров в твердой фазе. В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Мохнач-Абразевич И. В. 1967. Применение иодиола при химических ожогах глотки и пищевода. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Мохнач И. В. 1971. О применении иодиола при лечении хронического гнойного среднего отита. В сб.: Тез. докл. межобластн. научн. конф. врачей-оторинолар. и итоговой научн. сессии Ленингр. н.-иссл. ин-та по болезням уха, горла, носа и речи, Петрозаводск, 15—17 июня 1971 г., Л.
- Мошковский Ш. Д. 1947. Аллергия и иммунитет. М.
- Навашин С. М., И. П. Фомина. 1970. Справочник по антибиотикам. М.
- Надълучка И. 1970. Реф. статьи: Т. Bakács, P. Rács, A. Rédei, K. Tenper. Вопросы клеточного иммунитета с особым учетом внутриклеточного паразитизма. Мед. реф. журн., 7, 3 : 5.
- Наймагон Н. Л. 1967. Опыт лечения ожогов пищевода. Журн. ушн., нос. и горл. бол., 5 : 92.
- Некрасов Б. В. 1965. Основы общей химии, 1. М.
- Никитишин П. К. 1970. Лечебно-профилактические мероприятия при диспепсии поросят. Ветерин., 4 : 94.
- Никитишин П. К. 1971. Экономическая эффективность мероприятий против диспепсии телят и поросят. Ветерин., 1 : 73.
- Новик Е. Н. 1946. К вопросу о лечении рубцовых сужений пищевода. Вестн. оторинолар., 5 : 74.
- Олевский М. И. 1946. Функциональная характеристика новорожденных. Акушерство и гинекол., 5 : 20.
- Парамей В. Т. 1967. Применение иодиола при кератитах, конъюнктивитах и повреждениях глаз. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Парамей В. Т. 1972. Патология и терапия инфицированных ран глаза у животных, подвергавшихся общему рентгенооблучению. Автореф. дисс. Киев.
- Парамей В. Т., В. П. Васильчикова. 1973. Иодиолотерапия герпетических кератитов. Офтальм. журн., 3 : 223.
- Пейве Я. В. 1963. Руководство по применению микроудобрений. М.
- Пеккерман С. М. 1959. Иммунология дизентерийного бактерионосительства у обезьян. Автореф. дисс. Сухуми.
- Передова журн. «Ветеринария». 1965, 2 : 3.
- Перелыгин И. С. 1964. Инфракрасные полосы поглощения, обусловленные связями О—Н... I—, С—Н... I— и Н—О... Мен+. В сб.: Водородная связь, М.
- Перлмен А., Г. Т. Сиборг. 1959. Синтетические элементы. В сб.: Нов. химия, М.
- Петров Б. А., Г. Р. Хундадзе. 1955. Реконструктивные операции при создании искусственного пищевода. Вестн. хирург., 75, 2 : 5.
- Петров Б. А., Г. Р. Хундадзе. 1962. Операции создания искусственного пищевода. БМЭ, 24 : 749.
- Пименова А. М. 1959. Лечение луночных болей после операции удаления зуба. Стоматол., 6 : 62.
- Планельес Х. Х., А. М. Харитонов. 1965. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М.
- Полинг Л. 1964. Общая химия. М.
- Полотебнов А. Г. 1872. Патологическое значение плесени. Мед. вестн., 12 : 34.
- Попова Е. Р. 1970. Исследование и разработка способа производства иодосодержащих кондитерских изделий с иодкрахмалом и оценка их качества. Автореф. дисс. М.
- Попова Л. А., А. П. Руденко. 1967. Лечение иодиолом при кокцидиозе у белых мышей. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Постников Б. Н. 1957. Термические ожоги. Л.
- Преображенский Б. С. 1956. Ангина. БМЭ, 1 : 1166.
- Преображенский Б. С. 1963. Тонзиллит. БМЭ, 32 : 407.
- Проданов В. И. 1969. Роль микробного фактора в этиологии токсической диспепсии телят. Ветерин., 4 : 67.
- Рабухин А. Е. 1950. Лечение больного туберкулезом легких. М.
- Рабухин А. Е., Н. О. Васильевич, З. Л. Лурье. 1949. Опыт лечения стрептококком больных туберкулезным менингитом. М.
- Равич-Биргер Е. Д. 1969. Современные представления об иммуногенезе при дизентерии. Сов. мед., 6 : 26.

- Равич-Биргер Е. Д., З. М. Андреева. 1960. Методы обнаружения антигенов дизентерийных микробов в выделениях больного человека. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 6 : 35.
- Равич-Биргер Е. Д., Е. Д. Беляева. 1951. Типы динамики реакции агглютинации при дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 4 : 61.
- Рассудов П. М. 1945. Ожоги пищевода каустической содой у детей и их раннее лечение. Вестн. оторинолар., 4 : 23.
- Роговский С. В., В. Т. Демидович, Л. С. Курдиновская. 1967. О результатах применения иодиола в животноводческих совхозах Калининградской области. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Розенфельд Г. И. 1958. Неотложная помощь при заболеваниях и травмах уха, верхних дыхательных путей и пищевода. Л.
- Розин Л. Б. 1970. Обезболивание у обожженных. Л.
- Руденко А. П. 1962. Лечение дизентерии у обезьян препаратом «Иодиол». В сб.: Иодиол и его примен., М.—Л.
- Русakov С. 1961. Химические ожоги. БМЭ, 21 : 556.
- Руфанов И. Г. 1966. Эволюция антибиотикотерапии за 20 лет. В сб.: Клин. примен. антибиотиков, Л.
- Рыскина З. Б. 1959. Отдаленные результаты лечения ожогов пищевода. В кн.: Вопросы научн.-практич. оторинолар., Саратов.
- Рысс С. М. 1966. Неспецифический язвенный колит. В кн.: Болезни органов пищеварения, Л.
- Савушкина Е. Т. 1965. Профилактика и лечение при диспепсии молодняка. Ветерин., 4 : 58.
- Санитарное законодательство. 1964. Хроника ВОЗ, 18 : 471.
- Сантоцкий М. И., В. В. Хворов. 1958. Роль иодной недостаточности в распространении эндемического зоба в Советском Союзе. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 4 : 5.
- Сармакешев Л. А., М. Е. Ставицкий. 1965. Лечение ожогов пищевода. В сб.: Тез. докл. 2-й Сев.-Кавказ. конф. оторинолар., Ростов н/Дону.
- Сванидзе Д. П. 1959. Амебиаз и балантидиаз. М.
- Сенюшкин А. Ф. 1966. Применение иодиола при диспепсии телят. Ветерин., 4 : 68.
- Сеппи И. В. 1963. Бактериальная дизентерия. М.
- Сеппи И. В. 1969а. Актуальные вопросы клиники острых бактериальных желудочно-кишечных инфекций. М.
- Сеппи И. В. 1969б. Современные представления о патогенезе и лечении дизентерии. Сов. мед., 6 : 12.
- Сильченко Т. С. 1961. Длительность сохранения иммуногенных свойств дизентерийных бактерий, высушенных разными способами. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 2 : 25.
- Симецкий О. А. 1970. Выделение пенициллина и стрептомицина с молоком. Ветерин., 12 : 77.
- Сироко И. А. 1958. Кератоконъюнктивит у морской свинки как биопроба при идентификации дизентерийных бактерий. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 4 : 71.
- Сиротин Н. Н. 1959. Значение снижения реактивности организма в возникновении и развитии патологических процессов. В сб.: Вопр. гипотермии в патологии, Киев.
- Сиротин Н. Н. 1964. Шварцмана феномен. БМЭ, 34 : 883.
- Сиротин Н. Н., Е. А. Бродская. 1959. Судьба дизентерийных бактерий в различных участках желудочно-кишечного тракта. В сб.: 13-й Всесоюз. съезд гигиенистов, эпидемиол., микробиол. и инфекц., 2, М.
- Скала Л. З. 1968. Антимикробные свойства некоторых иодофоров и применение их для обеззараживания рук и кожи. Автореф. дисс. М.
- Сквирская А. А. 1968. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов консервативного лечения хронического тонзиллита. Автореф. дисс. Л.
- Скворцов В. В. 1969. О некоторых особенностях этиологии дизентерии. Сов. мед., 6 : 6.
- Скворцов М. А. 1947. О сосудистых заболеваниях военного времени. В сб.: Клин. больница им. д-ра С. П. Боткина, научн. труды, М.
- Славкина Г. М. 1954. Ретроградное буживание как метод лечения всех рубцовых сужений пищевода у детей. В сб.: Вторая конференция новаторов здравоохранения, 26—28 мая 1954 г., тез. докл., Саратов.
- Сokolovский В. 1957. Значение характера питания в лечении и профилактике коронарного атеросклероза. Воен.-мед. журн., 10 : 77.
- Солдатов И. Б. 1969. Консервативное лечение хронического тонзиллита. Вестн. оторинолар., 4 : 10.

- Солнцева Е. М. 1963. Профилактика и хирургическое лечение расхождений краев промежности у родильниц. Автореф. дисс. Л.
- Соловцова Т. И. 1952. Отдаленные результаты вакцинотерапии острой бактериальной дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 4 : 16.
- Соловьев А. Г. 1948. Рубцовые сужения пищевода и их лечение. М.
- Сосновский Ю. Д., З. Д. Асеева. 1969. Иодиол — антисептик для обработки и индукции чистоты корневых каналов при лечении периодонтитов. Сб. научн. раб. Волгоград. гос. мед. ин-та, 22.
- Сосновский Ю. Д., Г. В. Гасюк, Р. П. Гайдукова. 1968. Эффективность подкрахмала в комплексной терапии острых стоматитов у детей. В сб.: Тр. стоматол. факульт. Волгоград. гос. мед. ин-та.
- Сосновский Ю. Д., Г. В. Гасюк, Р. П. Гайдукова. 1970. Острые медикаментозные стоматиты у детей. Там же.
- Сосновский Ю. Д., Л. И. Фарбер. 1969. Чувствительность микрофлоры полости рта к антибиотикам, иодиолу и подкрахмалу при острых стоматитах у детей. Сб. научн. раб. Волгоград. гос. мед. ин-та, 22.
- Стенбари Д. Б. 1963. Синтез, накопление и выделение тиреоидного гормона. В кн.: Щитовидная железа, Женева.
- Стратонович Н. И., Г. Н. Розанова, С. А. Лазарева, Н. Е. Филичкина. 1968. Специфичность и диагностическая ценность внутрикожной пробы с дизентерином. В сб.: Матер. Всесоюз. конф. и расширенн. пленума ВОЭМИ им. И. И. Мечникова по пробл. кишечных инфекций, г. Волгоград, 26—28 ноября 1968 г., М.
- Страхов Т. Д., Т. В. Ярошенко. 1952. Роль микроэлементов в снижении заболеваемости растений. В сб.: Микроэлементы в жизни раст. и животн., Тр. Конф. по микроэлементам, 15—19 марта 1950 г., М.
- Стрептококковые и стафилококковые инфекции. 1968. Хроника ВОЗ, 22 : 477.
- Сунгайле Э. Я. 1959. Химические ожоги пищевода у детей и их лечение. Сб. трудов по травм. и хирургии, 1, Рига.
- Супрунов В. К. 1960. Химические ожоги пищевода. В кн.: Болезни уха, носа и горла, Л.
- Супрунов В. К. 1967. О лечении химических ожогов пищевода. Вестн. оторинолар., 1 : 87.
- Тер-Карапетян А. З. 1959. Эффективность профилактической иммунизации поливакциной ИЭМ имени Гамалеи, тетравакциной и поливакциной НИИСИ. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 7 : 15.
- Тец В. И. 1958. Санитарная микробиология. Л.
- Тимаков В. Д. 1949. О некоторых вопросах патогенеза острой бактериальной дизентерии. В сб.: Патогенез инфекционных заболеваний, Новости медицины, 13, М.
- Трангейзер В. А. 1965. Предупреждение атеросклероза. М.
- Троицкий В. Л. 1956. Об иммунитете при дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 6 : 24.
- Троицкий В. Л., А. С. Аксенова, Э. К. Джикидзе. 1953. Дизентерия у обезьян как экспериментальная модель дизентерии человека. В сб.: Тез. докл. на расширенн. засед. Отд. мед.-биол. наук АМН СССР, Сухуми.
- Троицкий В. Л., З. Г. Першина. 1949. Об образовании лекарственно-устойчивых форм микробов. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 9 : 23.
- Троицкий В. Л., П. А. Рубинштейн, В. Д. Геккер, А. С. Аксенова. 1953. Экспериментальная дизентерия Зонне на обезьянах и предохранительная вакцинация против нее. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 7 : 58.
- Троицкий В. Л., М. А. Туманян. 1955. О применении метода меченых атомов при изучении вопросов патогенеза и иммунологии дизентерии. В сб.: Вопр. активной иммунизации против кишечн. инфекций, М.
- Тумерман Л. А. 1964. О роли физики в познании жизненных явлений. В сб.: О сущности жизни, М.
- Туракулов Б. 1972. К этиологии инфекционного атрофического ринита свиней. Автореф. дисс. Фрунзе.
- Туракулов Я. Х. 1969. Биосинтез и механизм действия гормонов щитовидной железы. В сб.: Тез. научн. докл. XXVII сессии общ. собр. АМН СССР, посвящ. пробл. «Соврем. эндокринол. и биохимия гормонов», М.
- Ундрицов М. И. 1952. Активность холинацетилазы при сывороточной и бактериальной аллергии. В сб.: Проблемы реактивности и шока, Тр. 1-й Всесоюз. конф. патофизиол., Казань, 31 I—4 II 1950 г., М.
- Ушаков С. Н. 1960а. О получении пленок, нитей, поропластов и тиксотропных гелей из иодных комплексов поливинилового спирта и его сополимеров. Докл. АН СССР, 134 : 643.

- Ушаков С. Н. 1960б. Поливиниловый спирт и его производные, 2. М.—Л.
- Ушаков С. Н. 1962. Химия — медицине. «Правда», 187 : 6.
- Ушаков С. Н., В. О. Мохнач. 1959. О соединениях иода с поливиниловым спиртом и его сополимерами и бактерицидных и лечебных свойствах этих соединений. Докл. АН СССР, 128 : 1317.
- Федяев Б. П., В. И. Морозов. 1969. Об остаточном бактерицидном действии некоторых дезинфектантов при обеззараживании рук. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 10 : 108.
- Фельдман А. И. 1949. Болезни пищевода. М.
- Ферсман А. Е. 1954. Занимательная геохимия. Л.
- Ферсман А. Е. 1955. Избранные труды, V. М.
- Филатов А. Н., Ю. В. Берингер, Г. В. Головин, П. М. Медведев. 1960. Пересадки и замещения тканей и органов. Л.
- Филончиков Н. М. 1904. Водные растворы иода как антисептическая жидкость в хирургии. Воен.-мед. журн., 82 : 674.
- Фишман П. Р., Б. М. Глезер. 1940. К вопросу о профилактике гонобленнореи новорожденных. Вестн. офтальмол., 16, 1 : 70.
- Фомина И. П., С. М. Навашин. 1970. О принципах применения антибиотиков. Сов. мед., 9 : 7.
- Футер Д. С., Е. В. Прохорович. 1950. Туберкулезный менингит и его лечение стрептомицином. М.
- Харац К. С. 1949. Носительство потенциально патогенных стафилококков на слизистой оболочке носа. Вестн. оторинолар., 1 : 56.
- Харченко Л. Г., В. Д. Доктицкая-Затон. 1961. Эффективность лечения больных атеросклерозом иодной настойкой на простокваше или кефире в сочетании с аскорбиновой кислотой. Врач. дело, 8 : 117.
- Хаустов И. Е., В. В. Третьякова. 1971. Лечение телят при токсической диспепсии. Ветерин., 3 : 82.
- Хачатуров Е. Н. 1968. Люминесцентные методы избирательного выявления РНК в клетках различных типов с помощью реакции Шиффа. Изв. АН СССР, Сер. биол., 3 : 353.
- Хачатуров Е. Н., Е. А. Смирнова. 1966. Применение риванола—SO<sub>2</sub> для цитофлуорометрии ДНК. Изв. АН СССР, Сер. биол., 6 : 900.
- Хворов В. В. 1962. Эндемический зоб. М.
- Хенох М. А., Е. А. Кузичева, С. В. Аверьянов, В. Ф. Евдокимов. 1960. Действие ультразвука и  $\gamma$ -лучей Co<sup>60</sup> на растворы поливинилового спирта. Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 5, 1 : 105.
- Хилов К. Л., В. С. Черкасов. 1970. К вопросу о так называемых невритах слухового нерва. Журн. ушн., нос. и горл. бол., 2 : 10.
- Хоменко Г. И., Е. А. Гринберг. 1940. Про лікування експериментальної гострої дизентерії у кроликів переливанням свіжої цитратної крові про групі крові у кроликів. Мед. журн., 10, 1 : 127.
- Хохлов А. С., Ю. А. Овчинников. 1969. Химические регуляторы биологических процессов. М.
- Хромов Б. М. 1959. Общие принципы лечения комбинированных лучевых поражений. Клини. мед., 4 : 5.
- Хромов Б. М. 1965. Острые гнойные хирургические заболевания. М.
- Хундаков Л. Е., В. С. Ганин, С. М. Навашин. 1970. Изучение активности действия химиотерапевтических препаратов на Эль-Тор-вибрионы в опытах in vitro. Антибиотики, 2 : 123.
- Цаканян М. Н. 1961. Лечение новокаином при химических ожогах глотки, гортани и пищевода. Вестн. оторинолар., 2 : 80.
- Цуверкалов Д. А. 1961. Опыты по выделению и исследованию аллергенового начала дизентерийных бактерий. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1 : 85.
- Чистович Г. Н. 1969. Эпидемиология и профилактика стафилококковых инфекций. Л.
- Шакарян Г. А., З. М. Акопян, С. Г. Даниелян. 1970. Антибиотики в пчеловодстве. Ветерин., 9 : 83.
- Шантаренко И. В. 1959. Изучение роли аллергического компонента в патогенезе дизентерии (на модели дизентерийного кератоконъюнктивита). Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 10 : 141.
- Шерень Б. 1959. Некоторые закономерности механизма химиотерапии на модели пигментного кератоконъюнктивита. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 10 : 107.
- Шихман С. М. 1967. Применение иодиола в хирургической практике. В сб.: Иодиол в мед. и ветерин., Л.
- Шубик В. М. 1959. К вопросу о вакцинации против дизентерии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 7 : 19.

- Шувалова Е. П. 1962. Опыт лечения дизентерии антибиотиками в сочетании с неспецифическими средствами (йодином). В сб.: Йодинол и его примен., М.—Л.
- Шувалова Е. П. 1964. Эффективность антибиотикотерапии дизентерии по клинко-бактериологическим и иммунологическим данным и роль препаратов неспецифического действия. Автореф. дисс. Л.
- Шувалова Е. П. 1967. Применение йодиола при дизентерии у взрослых под контролем ректороманоскопии. В сб.: Йодинол в мед. и ветерин., Л.
- Шукурян К. Г. 1970. К вопросу о консервативном лечении хронического тонзиллита. Вестн. оторинолар., 4: 58.
- Щетинина И. Н. 1967. Неспецифический язвенный колит. (Клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. М.
- Экспресс-информация. 1969. № 17.
- Эндемический зоб. 1965. Хроника ВОЗ, 19: 11.
- Эпштейн-Литвак Р. В. 1969. К вопросу об этиологии «прочих» острых кишечных заболеваний. В сб.: Матер. симпозиум по актуальным вопросам эпидемиологии и профилактики дизентерии, 4—6 VI 1968, М.
- Юдин И. Ю. 1968. Неспецифический язвенный колит. (Клиника, диагностика, хирургическое лечение). Л.
- Юхвилова Ж. М., М. Х. Левитан. 1969. Неспецифический язвенный колит. М.
- Ян Хен-ман. 1958. Методы вакцинотерапии при хронической дизентерии и их оценка. Автореф. дисс. М.
- Ярославский Е. И. 1960. Химическая травма пищевода. В сб.: Тр. Омск. отд. Всеросс. о-ва отоларингов.
- Ярославский Е. И. 1963. О патогенезе и лечении при дисфагии, возникшей на почве химического ожога пищевода. Вестн. оторинолар., 2: 58.]
- Abderhalden E., E. Rossner. 1927. Spektrophotometrische Vergleichung von natürlichem Thyroxin mit synthetisch dargestelltem. H. S. Z. physiol. Chem., 169: 223.
- Abderhalden E., E. Rossner. 1928. Vergleichende Untersuchungen über die Lichtabsorption Ultraviolett durch  $\alpha$ -Aminosäuren. Z. physiol. Chem., 176: 249.
- Abe G. R. 1904. Die Valenz und das periodische System. Versuch einer Theorie der Molekularverbindungen. Z. anorg. Chem., 39: 330.
- Albu A. 1920. Die Identität der Colitis ulcerosa und postdysenterica. Med. Klin., 16, 39: 1003.
- Anderson A. B., C. R. Harrington, D. M. Lyon. 1933. The use of 3:5-diiodothyronine in the treatment of myxoedema. Lancet, 2: 1081.
- Arthus M. 1921. De l'anaphylaxie à l'immunité. Paris.
- Artz C. P., E. M. Reiss. 1957. The treatment of burns. London.
- Aschan G. 1953. The oto-toxicity of dihydrostreptomycin sulphate. Acta tuberc. scand., 29, 1: 9.
- Autier C. 1955. Oesophagite corrosive et rétrécissement cicatriciel. Ann. oto-laryng., 72: 192.
- Awtrey A. D., R. E. Connick. 1951. The absorption spectra of  $I_2$ ,  $I_3^-$ ,  $I^-$ ,  $IO_3^-$ ,  $S_4O_6$  and  $S_2O_3$ . Heat of the reaction. J. Amer. Chem. Soc., 73: 1842.
- Belinoff S. 1940. Contribution problem d. traitement d. l'oesophagite corrosive aigue. Act. oto-laryng.: 380.
- Bendixen G. 1969. Cellular hypersensitivity to components of intestinal mucosa in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut, 10: 631.
- Bendixen G., N. Goltermann, S. Jarnum, K. B. Jensen, B. Weeke, H. Westergaard. 1970. Immunoglobulin and albumin turnover in ulcerative colitis. Scand. J. Gastroent., 5, 5: 433.
- Bennhold H., H. Ott, M. Wiech. 1950. Über den Bindungsunterschied lebergängiger und nierengängiger Substanzen und die Serumweisskörper. Dtsch. med. Wschr., 1: 11.
- Bennhold H., R. Schubert. 1943. Untersuchungen über die Möglichkeit einer Vehikelfunktion des Plasmaersatzstoffes Periston. Z. Ges. exptl. Med., 113: 722.
- Bircher E. 1937. Das Kropfproblem. Dresden—Leipzig.
- Black W. A. P. 1948. The seasonal variation in chemical constitution of some of the sublittoral seaweeds common to Scotland. 1. Laminaria cloustoni; 2. Laminaria digitata; 3. Laminaria saccharina and Saccorhiza bulbosa. J. Soc. Chem. Ind., 67: 165.
- Bockmühl, M., L. Middendorf. 1942. Dilute solutions of polyvinyl alcohol derivatives (to I. G. Farbenind. A.-G.). Ger. 731091, Dec. 24, 1942. C. A. (1944), 38: 552.



- Bockmühl M., L. Middendorf. 1943. Dilute solutions of I-compounds of polyvinyl alcohol (to I. G. Farbenind. A.-G.). Ger. 736296, May 6, 1943, Add. to Ger. 731091. C. A. (1944), 38 : 2968.
- Boinet A. A. 1855. Iodothérapie. Paris.
- Brandrick A. M., J. M. Newton. 1967. An investigation into the interaction between iodine and bacteria. J. appl. Bact., 30 : 484.
- Briggs J. N. 1957. Staphylococcal pneumonia in infants and young children. Canad. med. Ass. J., 76 : 269.
- Brown R. L. 1952. The gastrointestinal tract and stool following aureomycin therapy. Antibiot. chemother., 2 : 5.
- Bruice T. C., N. Kharasch, R. J. Winzler. 1952. Studies of thyroxine-like activity and chemical structure. Paper presented at Pacific Slope Biochemical Conference, 1952.
- Büchi J., X. Perlia. 1958. Die Weiterentwicklung der Antibiotica als Arzneimittel, 1954—1957. Antibiotica et chemotherapia, 5 : 1.
- Cantor A., H. A. Shelanski. 1951. A capacity test for germicidal action. Soap a. Sanit. Chemicals, February : 133.
- Carroll B. 1955. The relative germicidal action of triiodide and diatomic iodine. J. Bact., 69 : 413.
- Cathie J. A., H. D. Garrow. 1951. Poor results with dihydrostreptomycin. Brit. med. J., 2 : 735.
- Cattell R. B. 1953a. Surgical aspects of chronic ulcerative colitis. Amer. J. Surg., 86 : 613.
- Cattell R. B. 1953b. Discussion on the surgery of ulcerative colitis. Proc. Roy. Soc. Med., 46 : 1021.
- Cattell R. B., E. Sachs. 1948. Surgical treatment of ulcerative colitis. J. Amer. Med. Ass., 137, 11 : 929.
- Chain E., H. W. Florey, A. D. Gardner, H. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr-Ewing, A. G. Sanders. 1940. Penicillin as a chemotherapeutic agent. Lancet, 11 : 226.
- Chambers C. W., P. W. Kabler, G. Malaney, A. Bryant. 1952. Iodine as a bactericide. Soap a. Sanit. Chem., 28 : 149.
- Chatin A. 1850a. Existence de l'iode dans les plantes d'eau douce. Conséquences de ce fait pour la géognosie, la physiologie végétale, la thérapeutique et peut-être pour l'industrie. C. r. Acad. sci., 30 : 352.
- Chatin A. 1850b. Recherches sur l'iode des eaux douces (suite); de la présence de ce corps dans les plantes et les animaux terrestres. C. r. Acad. sci., 31 : 280.
- Chatin A. 1851. Paquet cacheté. C. r. Acad. sci., 33 : 584.
- Chatin A. 1852. Recherches de l'iode dans l'air, les eaux, le sol et les produits alimentaires des Alpes de la France et du Piémont. C. r. Acad. sci., 34 : 51.
- Chatin A. 1876. Des causes d'insuccès dans la recherche de minimes quantités d'iode. C. r. Acad. sci., 82 : 128.
- Chenoweth M. B., L. P. McCarty. 1963. On the mechanisms of the pharmacophoric effect of halogenation. Pharmacol. Rev., 15 : 673.
- Child K. J., B. Davis, M. H. Sharpe, E. G. Tomich. 1957. Toxicologic studies on the sulfates and pantothenates of streptomycin and dihydrostreptomycin. Antibiot. Ann. 1956—1957 : 574.
- Cohen L. S., F. R. Fekety, L. E. Cluff. 1962. Studies of the epidemiology of staphylococcal infection. J. Amer. Med. Ass., 180 : 805.
- Connell J. F., Jr., L. M. Rousselot. 1964. Povidone-iodine. Extensive surgical evaluation of a new antiseptic agent. Amer. J. Surg., 108 : 849.
- Cooke R. A. 1919. Allergy in drug idiosyncrasy. J. Amer. Med. Ass., 73, 19 : 759.
- Cordice J. W. V., Jr., J. E. Suess, J. Scudder. 1953a. Polyvinylpyrrolidone in severe burn shock. Surg. Gynec. a. Obst., 97 : 39.
- Cordice J. W. V., Jr., J. E. Suess, J. Scudder. 1953b. Polyvinylpyrrolidone in acute traumatic and haemorrhagic shock. Surg. Gynec. a. Obst., 97 : 361.
- Cordice J. W. V., Jr., J. Scudder. 1954. Polyvinylpyrrolidone in the treatment of traumatic and haemorrhagic shock and severe burns. N. Y. State J. Med., 54 : 632.
- Counsell B. 1956. Lesions of the ileum associated with ulcerative colitis. Brit. J. Surg., 44, 185 : 276.
- Courtois B. 1813. Découverte d'une substance nouvelle dans le Vareck. Ann. Chim., 88 : 304.
- Crile G., Jr., C. Y. Thomas, Jr. 1951. The treatment of acute toxic ulcerative colitis by ileostomy and simultaneous colectomy. Gastroenterology, 19 : 58.
- Crohn B. B., A. A. Berg. 1938. Right-sided (regional) colitis. J. Amer. Med. Ass., 110, 1 : 32.
- Crohn B. B., L. Ginzburg, C. D. Oppenheimer. 1932. Regional ileitis. J. Amer. Med. Ass., 99, 16 : 1323.

- Crohn B. B., B. D. Rosenak. 1936. A combined form of ileitis and colitis. J. Amer. Med. Ass., 106 : 1.
- Crymble C. R., A. W. Stewart, R. Wright. 1910. Studien über Absorptionsspektren. I. Gesättigte Jodverbindungen. Ber. Dtsch. chem. Ges., 43 : 1183.
- Czigner J. 1966. Der Ösophagus als Fremdkörper der oberen Atemwege. Z. Laryngol. Rhinol., 2 : 105.
- Daly D. W., B. N. Brooke. 1967. Ileostomy and excision of the large intestine for ulcerative colitis. Lancet, 2 : 62.
- Daly J. F., J. C. Cardona. 1957. Corrosive esophagitis. Amer. L. Surg., 93 (2) : 242.
- Dangeard P. 1930. Sur l'influence de l'oxygène dans l'iodovolatilisation. C. r. Acad. sci., 190 : 131.
- Dangeard P. 1933. Sur le mécanisme de l'iodovolatilisation et le rôle des cellules iodogènes chez les Laminaires. C. r. Soc. biol., 113 : 1203.
- Darmstaedter E. 1932. Aus der Geschichte des Jods und der Jodtherapie. Schweiz. med. Wschr., 62 : 98.
- Davy H. 1813. Sur la nouvelle substance découverte par M. Courtois, dans le Sel de Vareck. Ann. Chim., 88 : 322.
- Davy H. 1814. Further experiments and observations on iodine. Trans. Roy. Soc., 104 : 487.
- Despons J. 1961. La surdité par la streptomycine, est-elle toujours un danger? Presse med., 69 : 1211.
- Dewar J. 1898. The comparative colour of the vapour of iodine in gases at atmospheric pressure at in a vacuum. Proc. Chem. Soc., 14 : 241.
- Deycke. 1901. Zur Aetiologie der Dysenterie. Dtsch. med. Wschr., 1 : 10.
- Discombe G. 1952. Agranulocytosis by amydo-pyrine. An avoidable cause of death. Brit. med. Journ., 1 : 1270.
- Dobbie J. J., J. J. Fox. 1921. The absorption of light in a state of vapour. The halogens. Proc. Roy. Soc. A, 99 : 456.
- Doerr R. 1906. Das Dysenterietoxin. Wien. Klin. Wschr., 19, 41 : 1218.
- Domag G. 1935. Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. Dtsch. med. Wschr., 7 : 250.
- Ducrot R., O. Leau, C. Cocar. 1956. Protective action of pantothenic acid against toxic effects of streptomycin and dihydrostreptomycin. Antibiot. Chemother., 6 : 404.
- D  ttman G. 1944. Die peridurale, segmentäre An  sth  sie. Zbl. Chirurg., 1 : 530.
- Dvoskin S. 1947. The thyroxine-like action of elemental iodine in the rat and chick. Endocrinology, 40 : 334.
- Dysart B. R. 1933. Death following ingestion of 5 grains of acetylsalicylic acid. J. Amer. Med. Ass., 101, 6 : 446.
- Ehrlich P. 1909. Über den jetzigen Stand der Chemotherapie. Ber. Dtsch. chem. Ges., 42 : 17.
- Ehrlich P. 1913. Address in pathology on chemotherapeutics: scientific principles, methods and results. Lancet, 91 : 445.
- Evans E. J. 1910. The absorption spectrum of bromine at high temperatures. Astrophys. J., 32 : 291.
- Fairbrother F. 1948. Electrolytic dissociation processes. V. The solvolytic ionisation of molecular iodine. J. Chem. Soc. : 1051.
- Fairlie C. W., R. E. Kendall. 1953. Fatal staphylococcus enteritis following penicillin and streptomycin therapy. J. Amer. Med. Ass., 153, 2 : 90.
- Feinberg A. R., S. Malkiel. 1951. Aspirin sensitivity experimental studies. J. Allergy, 22 : 75.
- Feldman W. H., H. C. Hinshaw, A. G. Karfson. 1947. Frequency of administration of streptomycin: its influence on results of treatment of tuberculosis in guinea pigs. Amer. Rev. Tuberc., 55 : 435.
- Fellenberg T. 1923. Untersuchungen   ber das Vorkommen von Jod in der Natur, I. Biochem. Z., 139 : 371.
- Felsen J., W. Wolarsky. 1953. Acute and chronic bacillary dysentery and chronic ulcerative colitis. J. Amer. Med. Ass., 153 : 1069.
- Fleming A. 1929. On antibacterial action of cultures of Penicillium, with special reference to their use in isolation of *B. influenzae*. Brit. J. exptl. Pathol., 10 : 226.
- Flexner S. 1900. The etiology of tropical dysentery. Cbl. f. Bact. etc., 28 : 40.
- Formal S. B., T. H. Kent, H. C. May, A. Palmer, S. Falkow, E. H. Labrek. 1966. Protection of monkeys against experimental shigellosis with a living attenuated oral polyvalent dysentery vaccine. J. Bact., 92 : 17.
- Fowler E. R., E. Seligman. 1947. Otic complications of streptomycin therapy preliminary report. J. Amer. Med. Ass., 133, 2 : 87.
- Francis N., O. T. Ghent, S. S. Bullen. 1934. Death from 10 grains of aspirin. J. Allergy, 6 : 504.

- Frank J., G. Scheibe. 1928. Über Absorptionsspektren negativer Halogenionen in Lösung. Z. phys. Chem., A139 : 22.
- Freudenberg K., E. Schaaf, G. Dumpert, T. Ploetz. 1939. Neue Ansichten über die Stärke. Naturwiss., 27 : 850.
- Friedlaender S., S. M. Feinberg. 1947. Aspirin allergy: its relationship to chronic intractable asthma. Ann. Int. Med., 26 : 734.
- Fromherz H., K. H. Lih. 1931. Spectroskopische Untersuchung der Dissoziationsverhältnisse von Blei- und Thallohalogeniden in wässriger Lösung. Z. phys. Chem., A153 : 321.
- Fromherz H., W. Menschick. 1929. Optische Beziehungen zwischen Alkalihalogenidphosphoren und Komplexsalzlösungen. Z. phys. Chem., 3 : 1.
- Gabriel W. B. 1952. The surgical treatment of chronic ulcerative colitis. Brit. med. J., 1 : 881.
- Gallay W. 1936. The sorption of iodine by polyvinyl alcohol. Canad. J. Research., 14 : 105.
- Garlock J. H., A. S. Lyons. 1954. The role of surgery in the therapy of ulcerative colitis. Gastroenterology, 26 : 709.
- Garnes A. L., E. Davidson, L. E. Taylor, A. J. Felix, B. A. Shidlovsky, A. Prigot. 1959. Clinical evaluation of povidoneiodine aerosol spray in surgical practice. Amer. J. Surg., 97 : 47.
- Gershenfeld L. 1955. Iodine as a virucidal agent. J. Amer. Pharm., A44 : 177.
- Gershenfeld L., B. Witlin. 1950. Iodine as an antiseptic. Ann. N. Y. Acad. Sci., 53 : 172.
- Gilbert F. L., R. R. Goldstein, T. N. Lowry. 1931. Studies of valency. XV. Absorption spectra of polyhalide ions. J. Chem. Soc. : 1092.
- Gillam A. E., R. A. Morton. 1931. Absorption spectra in relation to the colour of solutions of iodine monochloride. Proc. Roy. Soc., A132 : 152.
- Ginsberg R. S., A. C. Ivy. 1946. Etiology of ulcerative colitis. Gastroenterology, 7 : 67.
- Goldenberg I. S. 1964. Experience with an iodine-detergent preoperative scrub solution. Amer. J. Surg., 107 : 693.
- Goldenberg I. S., L. D. Haley, G. I. Higashi. 1962. An evaluation of an iodine preoperative scrub detergent. Surg. Gynec. a. Obst., 114 : 329.
- Goligher J. C. 1961. Surgical treatment of ulcerative colitis. Brit. Med. J., 1 : 151.
- Graf K. 1949. Streptomycindosierung und neurotoxische Nebenwirkungen. Schweiz. Med. Wschr., 79 : 793.
- Gratia A., R. Linz. 1933. L'allergie hémorragique; relations entre le phénomène de Schwartzman et le phénomène d'Arthus. Ann. Inst. Pasteur, 50 : 89.
- Greenberg L. A. 1950. An evaluation of reported poisonings by acetylsalicylic acid. New England J. Med., 243 : 124.
- Gross J., R. Pitt-Rivers, W. R. Trotter. 1952. Effect of 3:5:3'-L-triiodothyronine in myxoedema. Lancet, 1 : 1044.
- Grossich A. 1908. Eine neue Sterilisierungsmethode der Haut bei Operationen. Zbl. Chirurgie, 44 : 1289.
- Hacker, von. 1903. Zur Technik der «Sondierung ohne Ende» bei Speiseröhrenverengerungen. Zbl. Chirurgie, 6 : 178.
- Hare R., E. M. Cooke. 1961. Self-contamination of patients with staphylococcal infections. Brit. Med. J., 5248 : 333.
- Harrington C. R. 1935. The biochemistry of the thyroid. Ergebn. Physiol., 37 : 210.
- Hecht G., H. Weese. 1943. Periston, ein neuer Blutflüssigkeitersatz. Münch. med. Wschr., 1 : 11.
- Heck W. E., W. J. Lynch, H. L. Graves. 1953. A controlled comparison of the 8-th nerve toxicity of streptomycin and dihydrostreptomycin. Ann. Otol., Rhin., Laryngol., 62 : 101.
- Hermann W. O., W. Haehnel. 1927. Über den Polyvinylalkohol. Ber. Dtsch. chem. Ges., 60 : 1658.
- Hersch H. N. 1957. Spectra of halogen solutions and V-bands in alkali halides. Phys. Rev., 105 : 1410.
- Hewitt W. L., A. Glorig, S. Finegold. 1958. Auditory nerve toxicity of dihydrostreptomycin sulfate and dihydrostreptomycin pantothenate. Antibiot. Ann. 1957-1958. New York Med. Enycl., 609.
- Hinshaw H. C., W. H. Feldman. 1945. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. Proc. Mayo Clin., 20 : 313.
- Höreth W., F. Heiss. 1957. Neue Wege in der Behandlung der Mastitis puerperalis. Med. Wschr., 8 : 297.
- Hugo W. B., J. M. Newton. 1964. The adsorption of iodine from solution by microorganisms and by serum. J. Pharm. Pharmacol., 16 : 49.
- Hyman M., Jr., C. D. West. 1948. U. S. 2, 445, 579.

- J a m a n a c a T. J. 1960. Transfer of resistance from an antibiotic-resistant strain of *Shigella* to a sensitive one by means of mixed cultivation. *J. jap. Ass. infect. Dis.*, 34, 8 : 872.
- J o b P. 1928. Recherches sur la formation des complexes minéraux en solution, et sur leur stabilité. *Ann. Chim.*, 9 : 113.
- J o h a n e s s o n J. K. 1958. Oxidized iodine in sea water. *Nature*, 182 : 151.
- J u h l i n I. 1970. Comment est organisé le contrôle de l'infection hospitalière en Suède. *Rev. Hyg. Méd. soc.*, 18, 2—3 : 369.
- K a t z i n L. J. 1953. Note on the absorption spectrum of iodine in oxygenated solvents and the dissociation of iodine water. *J. chem. Phys.*, 21 : 409.
- K e l l e r H., W. K r ü p e, H. L o u s, H. M ü c k t e r. 1955. Versuche zur Toxizitätsminderung basischer Streptomyces-Antibiotica. 1. Mitt. Streptomycin und Dihydrostreptomycin. *Arzneimittel Forschung*, 5 : 170.
- K e l l e r H., W. K r ü p e, H. L o u s, H. M ü c k t e r. 1956. Versuche zur Toxizitätsminderung basischer Streptomyces-Antibiotica. *Arzneimittel Forschung*, 6 : 51.
- K i r s n e r J. B. 1970. Ulcerative colitis 1970 — recent developments. *Scand. J. Gastroent. Suppl.*, 6 : 63.
- K i r s n e r J. B., R. B i c k s, W. L. P a l m e r. 1957. The treatment of ulcerative colitis. *A. M. A. Arch. int. Med.*, 99 : 642.
- K i t t o G. B., P. M. W a s s a r m a n, J. M i c h j e d a, N. O. K a p l a n. 1966. Multiple forms of mitochondrial malate dehydrogenases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 22 : 75.
- K l e i n O b b i n k J. H., L. M. D a l d e r u p. 1964. Effect of acetylsalicylic acid on foetal mice and rats. *Lancet*, 1 : 565.
- K l e i n b e r g J., A. W. D a v i d s o n. 1948. The nature of iodine solutions. *Chem. Revs.*, 42 : 601.
- K l e i t s c h W. P. 1951. Fatal gastric hemorrhage following aureomycin. *Amer. J. Dig. Dis.*, 18 : 166.
- K l o t z P. L. 1960. Les brûlures chimiques de l'oesophage et leur traitement. *Ann. oto-laryng.*, 77, 3 : 147.
- K o c h H. 1960. Acquired oesophageal strictures. *Acta oto-laryng. suppl.*, 158 : 112.
- K o g o j F. 1970. Beitrag zum Thema «Allergie». *Ther. d. Gegenw.*, 109 : 580.
- K r a f t S. C., J. B. K i r s n e r. 1966. Present status of immunological mechanisms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 51 : 788.
- K u s c h i n s k y G., H. L u j l m a n, W. P r a c h t. 1960. Ueber die Wirkung von Dihydrostreptomycin auf das Hörvermögen von Ratten. *Chemotherapie*, 1 : 80.
- K y l i n H. 1929. Über das Vorkommen von Jodiden, Bromiden und Jodidoxydase bei den Meeresalgen. *H. S. Z. physiol. Chem.*, 186 : 50.
- K y l i n H. 1930. Über die Jodidspaltende Fähigkeit der Phäophyceen. *H. S. Z. physiol. Chem.*, 191 : 200.
- L a B r e c E. H., H. S c h n e i d e r, T. J. M a g n a n i, S. B. F o r m a l. 1964. Epithelial cell penetration as an essential step in the pathogenesis of bacillary dysentery. *J. Bacteriol.*, 88 : 1503.
- L a n d E. 1948. *U. S. 2*, 445, 581.
- L a r s s o n K. S., H. B o s t r ö m. 1965. Teratogenic action of salicylates related to the inhibition of mucopolysaccharide synthesis. *Acta Paediat. Scand.*, 54 : 43.
- L e b l o n d C. P., J. G r o s s. 1948. Thyroglobulin formation in the thyroid follicle visualized by the «Coated;autograph» technique. *Endocrinology*, 43 : 306.
- L e b l o n d C. P., I. D. P u p p e l, E. R i l e y, M. R a d i k e, G. M. C u r t i s. 1946. Radioiodine and iodine fractionation studies of human goitrous thyroids. *J. biol. Chem.*, 162 : 275.
- L e d e r l e E. 1930. Die Ultraviolettabsorption von Alkali- und Erdalkalihaloalogeniden, von Zinkjodid, Cadmiumbromid, Cadmiumjodid, Quecksilberbromid und Quecksilberjodid in wässrigen und nichtwässrigen Lösungen. *Z. phys. Chem.*, 10 : 121.
- L e n n a r d - J o n e s J. E., J. J. M i s i e w i c z, A. M. C o n n e l l, J. H. B a r o n, F. A v e r y J o n e s. 1965. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet*, 1 : 188.
- L e p i n e P., G. B a r s k i, J. M a u r i n. 1950. Action of chloromycetin and aureomycin on normal tissue cultures. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 73 : 252.
- L e v r a t M. 1953. Role déclenchent possible d'un traitement médicamenteux dans l'apparition d'une poussée ulcéreuse chez deux malades atteints d'ulcère de la petite courbure. *Arch. malad. App. Dig.*, 42 : 226.
- L o c k h a r t - M u m m e r y H. E., B. C. M o r s o n. 1964. Crohn's disease of the large intestine. *Gut*, 5 : 493.
- L o r e n t z e n W. 1923. Beitrag zur Pathogenese der Bacillenruhr. *Virchows Arch. pathol. Anat. Physiol.*, 240 : 184.]
- L o w r y J. M., R. R. G o l d s t e i n, F. L. G i l b e r t. 1928. Studies of valency. VIII. Extinction coefficients and molecular conductivities of Vernon's isomerie

- $\alpha$ - and  $\beta$ -dimethyltelluronium salts. The molecular structure of quadrivalent tellurium compounds. *J. Chem. Soc.* : 307.
- Lumb G. 1951. Cicatrizing enterocolitis. *Brit. J. Surg.*, 39 : 233.
- Lumb G., R. H. B. Protheroe. 1958. Ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 34 : 381.
- Lumière A. 1917. Sur l'emploi de l'iode d'amidon dans le traitement des plaies infectées. *C. r. Acad. Sci.*, 165 : 376.
- Lundsgaard-Hansen P., A. Senn. 1959. Staphylokokkenbedingte Durchfälle nach intravenöser Tetrazyklinbehandlung. *Schweiz. med. Wschr.*, 89 : 983.
- Lundsgaard-Hansen P., A. Senn, B. Roos, U. Waller. 1960. Staphylococcal enterocolitis. Report of six cases with two fatalities after intravenous administration of N(pyrrrolidinomethyl)-tetracycline. *J. Amer. Med. Ass.*, 173, 9 : 1008.
- Mata L. J., E. J. Gangarosa, A. Cáceres, D. R. Perera, M. L. Mejicanos, C. Medizábal-Morris, G. Guzmán, L. B. Reller. 1970. Epidemic Shiga Bacillus Dysentery in Central America. I. Etiologic Investigations in Guatemala, 1969. II. Epidemiologic studies in 1969. *J. infect. Dis.*, 122, 3 : 170.
- McClean D., C. W. Hale. 1941. Studies on diffusing factors. The hyaluronidase activity of testicular extracts, bacterial culture filtrates and other agents that increase tissue permeability. *Biochem. J.*, 35 : 159.
- McDermott W. 1956a. The problem of staphylococcal infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 65, 3 : 58.
- McDermott W. 1956b. The problem of staphylococcal infection. *Brit. med. J.* : 837.
- Miller S. A., A. Bracken. 1951. Polyvinyl alcohol as indicator in iodometry. *J. Chem. Soc.* : 1933.
- Mittelbach H. R. 1970. Zur Chemoprophylaxe und -therapie der Wundinfektion, besonders der Verbrennungswunden. *Ther. d. Gegenw.*, 109 : 1761.
- Miyake Y., S. Tsunogai. 1963. Evaporation of iodine from the ocean. *J. Geophys. Res.*, 68 : 3989.
- Molitor H., O. E. Graessle. 1950. Pharmacology and toxicology of antibiotics. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 98, 4 : 1.
- Müller F. E. 1969. Chemoprophylaxe bei schweren Verbrennungen. *Münch. med. Wschr.*, 111 : 1000.
- Nasilowski W. 1959. Oparzenia. Warszawa.
- Newton J. M., J. A. Vickers. 1964. Response of standardised suspensions of *Escherichia coli* to iodine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 16 : 381.
- Niemann C., G. F. Mead. 1941. The synthesis of dl-3,5-Diiodo-4-(3',5'-diiodo-2'-hydroxyphenoxy)-phenylalanine, a physiologically active isomer of thyroxine. *J. Amer. Chem. Soc.*, 63 : 2685.
- Parker A. I. 1965. Super solvents. *Intern. Sci. a. Technology*, 44 : 28.
- Peck R. L., C. F. Hoffhine, K. Folkers. 1946. Streptomyces antibiotics. IX. Dihydrostreptomycin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 68 : 1890.
- Perlmann P., O. Broberger. 1962. The possible role of immune mechanisms in tissue damage in ulcerative colitis. In: P. Grabar, P. Miescher, Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions, Basel—Stuttgart.
- Piéchaud M., S. Szturm-Rubinsten, D. Piéchaud. 1958. Evolution histologique de la kérato-conjunctivite a bacilles dysentériques du cobaye. *Ann. Inst. Pasteur*, 94 : 298.
- Pirquet C. 1906. Allergie. *Münch. med. Wschr.*, 53 : 1457.
- Rall Y. E., Y. Roche, R. Michel, O. Michel, S. Varrane. 1962. Similarity of effects of iodine and thyroxine upon rat liver mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 712 : 141.
- Ramsay A. M. 1968. Acute infective diarrhoea. *Brit. med. J.*, 2 : 347.
- Raffel S. 1961. Immunity. N. Y.
- Reimann H. A., J. H. Hodges, A. H. Price. 1945. Epidemic diarrhoea, nausea and vomiting of unknown cause. *J. Amer. med. Ass.*, 127 : 1.
- Reiner L., M. Schlesinger, G. Miller. 1952. Pseudomembranous colitis following aureomycin and chloramphenicol. *Arch. Pathol.*, 54 : 39.
- Remy H. 1960. Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 1. Leipzig.
- Rich A. R. 1946. The pathogenesis of tuberculosis. Springfield. Illinois.
- Richet G., H. Ducrot. 1953. Hémorragie gastrique mortelle au cours d'un traitement par l'aureomycine. *Sém. méd. Paris*, 29 : 2682.
- Rokitansky C. 1842. Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie, 2 : 231.
- Romansky M. J., G. A. Kelsner. 1952. Antibiotic and chemotherapeutic agents in infections of the respiratory tract. *J. Amer. Med. Ass.*, 150, 15 : 1447.
- Rossi G., E. Garando-Damiano, G. De Michelis, P. Maggiorotti. 1961. Deafness and vestibular impairment caused by strepto- and dihydrostreptomycin. A clinical study about 209 cases. *Acta med. Scand.*, 169 : 169.

- Rowe A. H., A. Rowe, Jr., K. Uyeyama. 1955. Chronic ulcerative colitis due to pollen allergy with six case reports. *Acta Med. Scand.*, 152 : 139.
- Runti C. 1957. Sul complesso polivinilpirrolidone-jodio. Università degli studi di Trieste, Istituto di chimica, 16 : 1.
- Salén E. B., B. Arner. 1948. Some views on the aspirin-hypersensitive allergy group. *Acta Allergol.*, 1 : 47.
- Scheibe G. 1926. Die Veränderlichkeit der Absorptionsspektren in Lösungen in Beziehung zur Ladungsverteilung der Moleküle und Zusammenhänge zwischen Absorption und Refraktion, III. (Mitbearbeitet von R. Römer und G. Rössler). *Ber. Dtsch. chem. Ges.*, 59 : 1321.
- Scheibe G. 1928. Übergänge zwischen verschiedenen Bindungsarten auf Grund der Lichtabsorption im gelösten Zustand. *Z. Elektrochem.*, 34 : 497.
- Schulz E. 1941. Bluttransfusion und Blutersatzflüssigkeit im Kriege. *Dtsch. med. Wschr.*, 67 : 779.
- Schwab W. 1964. Behandlung von Verbrühungen, frischen Verätzungen und Ösophagusstenosen nach Verätzungen der oberen Speisewege. In: *Die Operationen an Nase, Mund und Hals*, Leipzig.
- Senn N. 1905. Iodine in surgery with special reference to its use as an antiseptic. *Surg. Gynec. a. Obst.*, 1 : 1.
- Sepúlveda G., R. Alarcon, C. Guzmán. 1952. Agranulocytosis por pyramidon trafada con cortisona. *Rev. méd. de Chile*, 80 : 463.
- Sevitt S. 1957. Burns. Pathology and therapeutic applications. London.
- Shaughnessy H. J., R. C. Olsson, K. Bass, F. Friewer, S. O. Levinson. 1946. Experimental human bacillary dysentery. *J. Amer. med. Ass.*, 132 : 362.
- Shaw T. I. 1959, 1960. The mechanism of iodide accumulation by the brown sea weed *Laminaria digitata*. I. The uptake of  $I^{131}$ . *Proc. Roy. Soc.*, 150 : 356; II. Respiration and iodide uptake. *Ibid.*, 152 : 109.
- Shelanski H. A., M. V. Shelanski 1956. PVP-iodine: history, toxicity and therapeutic uses. *J. Intern. Coll. Surg.*, 25, sect. 1 : 727.
- Shiga K. 1898. Ueber den Dysenteriebacillus (*Bacillus dysenteriae*). Erste Abteilung: Medizinisch-hygienische Bacteriologie und tierische Parasitenkunde. *Cbl. für Bacteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*, 24 : 817, 870, 913.
- Shwartzman G. 1928. Studies on bacillus typhosus toxic substances. I. Phenomenon of local skin reactivity to *B. typhosus* culture filtrate. *J. Exp. Med.*, 48 : 247.
- Siggia S. 1957. The chemistry of polyvinylpyrrolidone-iodine. *J. Amer. Pharm.* A46 : 201.
- Signaigo F. 1948. *U. S. 2*, 444, 712.
- Sollmann T. 1957. A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 8th ed. Philadelphia—London.
- Stanbury J. B. 1971. Исследования по эндемическому зобу в странах Латинской Америки. *Хроника ВОЗ*, 25, 4 : 151.
- Staudinger H. 1926. Die Chemie der hochmolekularen organischen Stoffe im Sinne der Kekulé'schen Strukturlehre. *Ber. Dtsch. chem. Ges.*, 59 : 3019.
- Staudinger H., K. Frey, W. Starck. 1927. Hochmolekulare Verbindungen. 9. Mitteilung: über Polyvinylacetat und Polyvinylalkohol. *Ber. Dtsch. chem. Ges.*, 60 : 1782.
- Sturm A. 1931. Der Kreislauf des Jods in der Natur und seine Beziehung zum Menschen. *Klin. Wschr.*, 10 : 1649.
- Svartz N. 1951. The pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *Acta Med. Scand.*, 141 : 172.
- Svartz N. 1956. The treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterologia*, 86 : 683.
- Tanser A. R., E. C. B. Keat. 1966. Phenindione-induced haemorrhagic ulcerative colitis. *Brit. med. J.*, 1 : 588.
- Taurog A., I. L. Chaikoff. 1947. The metabolic interrelations of thyroxine and diiodotyrosine in the thyroid gland as shown by a study of their specific activity-time relations in rats injected with radioactive iodine. *J. biol. Chem.*, 169 : 49.
- Thal A., E. Brachney. 1954. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzman reaction. Experimental study on pancreatitis. *J. Amer. Med. Ass.*, 155 : 569.
- Thomeret G. 1957. Recto-colite ulcéreuse et hémorragique. *Presse Méd.*, 65 : 993.
- Trasler D. G. 1965. Aspirin-induced cleft lip and other malformations in mice. *Lancet*, 1 : 606.
- Truelove S. C. 1960. Systemic and local corticosteroid therapy in ulcerative colitis. *Brit. med. J.*, 1 : 464.
- Truelove S. C. 1961. Ulcerative colitis provoked by milk. *Brit. med. J.*, 1 : 154.
- Vaillard L., C. Dopter. 1903. La dysenterie épidémique. *Ann. Inst. Pasteur*, 17, 7 : 463.

- Varrone S., E. Consiglio, I. Covelli. 1970. The nature of inhibition of mitochondrial malate dehydrogenase by thyroxine, iodine cyanide and molecular iodine. *Eur. J. Biochem.*, 13 : 305.
- Watkins H. M. S. 1960. Some attributes of virulence in *Shigella*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88 : 1167.
- Watkinson G. J. 1961. Medical management of ulcerative colitis. *Brit. med. J.*, 1 : 147.
- Watkinson G., H. Thompson, J. C. Goligher. 1960. Right-sided or segmental ulcerative colitis. *Brit. J. Surg.*, 47 : 337.
- Weil W. H., R. Sturm. 1927. Beiträge zur Klinischen Pharmakologie. 3. Mitteilung. Geschichte der Jodtherapie. *Arch. Klin. Med.*, 154 : 327.
- Weller T. H. 1971. Оценка научных исследований с учетом нужд всего человечества. *Хроника ВОЗ*, 25 : 254.
- West C. D. 1947, 1949. Structure-optical studies. I. X-ray diffraction by addition compounds of halogens with hydrophilic organic polymers. *J. chem. Phys.*, 15 : 689. II. Aqueous dispersion of polyvinylborate-iodine and its heat of formation. *Ibid.*, 17 : 219.
- Willemot J. P., R. Pannier, P. van de Calseide, H. Vynckier. 1961. Toxicité cochléaire de la streptomycine. *Lille méd.*, 6 : 48.
- Williams J. W., R. J. Allgeier. 1927. The dielectric constants of binary mixtures. IV. Benzene as a solvent for certain solid substances. *J. Amer. Chem. Soc.*, 49 : 2416.
- Williams J. W., E. F. Ogg. 1928. The dielectric constants of binary mixtures. V. The electric moments of certain organic molecules in carbon disulfide and hexane solution. *J. Amer. Chem. Soc.*, 50 : 94.
- Winston J. 1953a. Chemical problems pertaining to neurotoxicity of streptomycin group of drugs. *Arch. Otolaryng.*, 58 : 55.
- Winston J. 1953b. Neurotoxicity of streptomycin group of drugs. *J. Amer. Med. Ass.*, 153 : 752.
- Winther C. 1924. Die Oxydation des Jodwasserstoffs im Dunkeln und im Lichte. Ein Beitrag zur Theorie des photochemischen Processes. *Z. phys. Chem.*, A108 : 236.
- Wright R., Th. McGregor. 1929. The effect of gases on the colour of iodine vapour, and the solvent action of various vapours on solid iodine. *J. Chem. Soc.* : 1364.
- Хубенов М., Г. Гълъбинов. 1965. Лекуването на хроничните ендометрити при кравите с иодполивинилакохолан разтвор. *Н. тр. ВВМИ*, 14 : 167. Sofia, Bulgaria.
- Zenker I. 1957. Untersuchungen zum Mastitisproblem in einem Stadtkreis. *Dtsch. Gesundheitswesen*, 22 : 680.

## О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
В в е д е н и е . . . . .	3
<b>Теория биологической активности иода</b>	
Г л а в а I. Иод и его формы в природе . . . . .	5
Г л а в а II. Иод как микробиозлемент. Проблема иодной недостаточности . . . . .	9
Г л а в а III. Современные методы борьбы с иодной недостаточностью. Иодирование пищевых продуктов иодистым крахмалом . . . . .	19
Г л а в а IV. Форма иода и его положение в гормонах щитовидной железы . . . . .	27
Г л а в а V. Иод как лекарственное вещество антисептического действия . . . . .	35
Г л а в а VI. О механизме действия биологически активных соединений иода на клетку . . . . .	42
<b>Кризис антибиотикотерапии. Лекарственные препараты активного иода</b>	
Г л а в а VII. Эволюция антибиотиков и сульфаниламидов . . . . .	50
Г л а в а VIII. Стафилококковая проблема. Стафилококковый госпитализм . . . . .	63
Г л а в а IX. Амилонодин (иодистый крахмал) . . . . .	72
Г л а в а X. Иодиол (иодполивинилалкоголь) . . . . .	81
Г л а в а XI. Иодиол как дезинфектант . . . . .	100
Г л а в а XII. Однохлористый иод . . . . .	108
<b>Иодиолотерапия</b>	
Г л а в а XIII. Иодиолотерапия при глазных заболеваниях . . . . .	114
Г л а в а XIV. Применение иодиола в стоматологии . . . . .	119
Г л а в а XV. Применение иодиола в гинекологии . . . . .	125
Г л а в а XVI. Иодиолотерапия хронического тонзиллита . . . . .	128
Г л а в а XVII. Применение иодиола и амилоидина при химических ожогах пищевода . . . . .	134
Г л а в а XVIII. Применение иодиола при гнойных хирургических заболеваниях . . . . .	144
Г л а в а XIX. Иодиолотерапия эмпиемы плевры способом создания высокого вакуума . . . . .	153
Г л а в а XX. Ожоговая болезнь (термические ожоги) . . . . .	157
Г л а в а XXI. Инфекционно-аллергическая теория патогенеза дизентерии . . . . .	161
Г л а в а XXII. Современные методы лечения при дизентерии. Применение иодиола при дизентерии . . . . .	178
Г л а в а XXIII. Этиология и патогенез язвенных энтероколитов . . . . .	193
Г л а в а XXIV. Лечение при язвенных колитах . . . . .	203
Г л а в а XXV. Применение иодиола в ветеринарии . . . . .	209
Дополнение к главе IV . . . . .	223
З а к л ю ч е н и е . . . . .	227
Л и т е р а т у р а . . . . .	235



**Владимир Онуфриевич Мохнач**

**КОД И ПРОБЛЕМЫ ЖИЗНИ**

**Теория биологической активности кода  
и проблемы практического применения  
соединений кода с высокополимерами**

*Утверждено к печати*

*Научным советом по проблемам прикладной физиологии  
Академии наук СССР*

Редактор издательства М. А. Белкина

Художник Д. С. Данилов

Технический редактор В. А. Зябликова

Корректоры Л. М. Агаджанова, Н. В. Лихарева  
и Т. Г. Эдельман

Сдано в набор 2/X 1973 г. Подписано к печати 4/III 1974 г.  
Формат бумаги  $70 \times 108^{1/16}$ . Бумага № 1. Печ. л. 16+9 вкл.  
( $1^{1/8}$  печ. л.)=23.98 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 25.68. Изд. № 5664.  
Тип. зак. № 621. М-08119. Тираж 2850. Цена 2 р. 02 к.

Ленинградское отделение издательства «Наука»  
199164, Ленинград, В-164, Менделеевская линия, д. 1

---

1-я тип. издательства «Наука»  
199034, Ленинград, В-34, 9 линия, д. 12

## ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

**В магазинах конторы «Академкнига»  
имеются в наличии книги:**

**Биологическая роль меди.** 1970. 380 стр. Цена 2 р. 64 к.

**Иодиол в медицине и ветеринарии.** Экспериментальные и клинические исследования. 1967. 187 стр. Цена 1 р. 05 к.

Сборник оригинальных работ, посвященных экспериментальному и клиническому изучению иодиола.

В экспериментальных работах исследуется активная форма иода в препарате, механизм его действия на микробы, влияние на ферментные системы организма и т. п.

Раздел клинической медицины содержит богатый материал по лечебному действию иодиола и применению его в самых различных областях медицины. Хирургия (термические и химические ожоги, инфицированные раны, хронические язвы и проч.), гинекология, желудочно-кишечные заболевания, стоматология и другие представляют широкое поле применения препарата, обладающего высоким бактерицидным, антивирусным и противогрибковым эффектом.

В разделе ветеринарии обобщен большой положительный опыт применения иодиола для лечения сельскохозяйственных животных и птиц.

**Мохнач В. О.** Теоретические основы биологического действия галоидных соединений. 1968. 298 стр. Цена 1 р. 67 к.

**Орехович В. Н., Шпиктер В. О.** Биологическое значение, свойства и строение растворимых каллагеноподобных белков (прокаллагенов). (Баховские чтения. Вып. 18). 1962. 31 стр. Цена 13 к.

**ЗАКАЗЫ ПРОСИМ ПРИСЫЛАТЬ ПО АДРЕСУ:**

**117463, Москва, Мичуринский пр., 12**

Магазин «Книга — почтой»

Центральной конторы «Академкнига»

**197110, Ленинград, Петрозаводская ул., 7**

Магазин «Книга — почтой»

Северо-Западной конторы «Академкнига»

# ИСПРАВЛЕНИЯ И ОПЕЧАТКИ

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
130	4 сверху	текст	тест
137	17 »	251	252
141	22 »	18 X	28 X

В табл. 5а на стр. 223 2-я строка снизу должна быть:

T <sub>3</sub> . . . .	8,26	—	—	8,26	7,63	—	7,2	7,2	7,32	—	—	7,32	6,49	—	6,08	6,08
------------------------	------	---	---	------	------	---	-----	-----	------	---	---	------	------	---	------	------

В. О. Мохнач