

Сульфидинотерапия пневмонии в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.

Р.Х.Зулкарнеев, Ш.З.Загидуллин, Н.А.Власова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, Ленина, 3

Информация об авторах

Зулкарнеев Рустэм Халитович — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Власова Наталья Александровна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 447-00-11; e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Резюме

Разработка отечественных сульфаниламидных препаратов в предвоенные годы, налаживание промышленного производства, клинические испытания и их применение для лечения пневмонии и других инфекционных процессов в годы Великой Отечественной войны — славная страница в истории отечественной фармакологии, фармацевтической промышленности и клинической медицины. Первый в СССР высокоактивный сульфаниламидный препарат сульфидин создан под руководством И.Я.Постовского в 1937 г. Во время Великой Отечественной войны организовано его промышленное производство (1942), изучены фармакодинамика и фармакокинетика препарата. Концентрация сульфидина в крови после однократного приема внутрь в дозе 1–3 г достигала уровня 0,88–3,10 мг% уже в первые 4 ч. Пик концентрации отмечался через 8–12 ч, удерживался на этом уровне 8–16 ч, затем снижался. Для достижения клинического эффекта рекомендовалось поддерживать концентрацию сульфидина не ниже 3–4 мг% в течение 3–4 дней лечения. Желудочно-кишечные расстройства при приеме сульфидина внутрь развились у 31 % пациентов, в 7 % случаев наблюдалась кожная сыпь, в 1 случае развился полиневрит. Разработана и успешно испытана лекарственная форма сульфидина для внутривенного введения. При этом способе на курс лечения вводилось всего от 0,75 до 3,0 г сульфидина, что было существенно меньше дозы при приеме внутрь, достигавшей 24 г на курс. Это способствовало ослаблению побочного действия препарата при сохранении клинического эффекта. Результаты применения сульфидина для лечения пневмоний оказались поразительными — летальность при этом тяжелом, особенно в военное время, заболевании снизилась многократно — с 30 до 4–6 %. Приведен ценнейший опыт отечественной медицины по разработке и внедрению отечественных антибактериальных препаратов, который следует изучать, бережно сохранять и использовать для возрождения отечественной фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: история медицины, Великая Отечественная война, пневмония, сульфаниамиды, сульфидин.

Для цитирования: Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., Власова Н.А. Сульфидинотерапия пневмонии в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 427–430. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-427-430

Treatment of pneumonia with sulfidine during the Great Patriotic War, 1941 – 1945

Rustem Kh. Zulkarneev, Shamil' Z. Zagidullin, Natal'ya A. Vlasova

Bashkir State Medical University: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia

Author information

Rustem Kh. Zulkarneev, Doctor of Medicine, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru

Shamil' Z. Zagidullin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Natal'ya A. Vlasova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 447-00-11; e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Abstract

Synthesis, manufacturing and clinical trials of sulfonamides during the Great Patriotic War is a glorious page of Russian pharmaceutical industry and clinical medicine. Sulfidine, the active sulfonamide, was synthesized in 1937 under the stewardship of I.Y.Postovsky. Sulfidine manufacturing was organized in 1942. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulfidine were investigated in a number of studies of the time. Blood concentration of sulfidine reached 0.88 – 3.10 mg/dL within 4 h after a single oral dose of 1 – 3 g. The peak concentration was observed in 8 – 12 h and was held at this level within 8 – 16 h. To achieve clinical effect, researchers recommended maintaining sulfidine concentration $\geq 3 - 4$ mg/dL during 3 or 4 days. The oral administration of sulfidine was associated with gastrointestinal adverse events in 31% of patients; skin rash in 7% of patients, and polyneuritis in one patient. Therefore, Soviet investigators developed intravenous formulation of sulfidine. Pneumonia treatment with i.v. sulfidine required 0.75 – 3.0 g of the drug compared to 24 g of oral formulation. I.v. sulfidine caused less adverse events and similar clinical effect compared to the oral route of administration. Sulfidine treatment of pneumonia led to outstanding results including dramatically decreased mortality from 30% to 4 – 6%. A valuable experience of development and implementation of antibacterial drugs during the Great Patriotic War could be used for revival of the Russian national pharmaceutical industry.

Key words: history of medicine, the Great Patriotic War, pneumonia, sulfonamides, sulfidine.

For citation: Zulkarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z., Vlasova N.A. Treatment of pneumonia with sulfidine during the Great Patriotic War 1941 – 1945. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 427–430 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-427-430

Во время Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. пневмонии являлись одной из наиболее актуальных проблем медицины вследствие ряда предрасполагающих факторов, значительно изменяющих реактивность организма: раневое малокровие, переохлаждение, предшествующие ранения, хронические заболевания легких, нарушение питания, гиповитаминозы. Летальность при этом заболевании была весьма высокой и достигала 30 % [1–3].

В годы Великой Отечественной войны в СССР началась эпоха антибиотиков. В 1942 г. под руководством профессора *Зинаиды Виссарионовны Ермольевой* (1898–1974) впервые в СССР был выделен пенициллин из плесени, собранной со стен одного из бомбоубежищ Москвы. В 1944 г. проведены его испытания в полевых госпиталях. Этот препарат спас жизнь многим раненым и больным, которые считались безнадежными. Тем не менее масштабы клинического применения пенициллина в то время были незначительными – первый советский антибиотик производился в малых объемах. Его массовое производство началось уже в послевоенные годы. В научно-медицинских журналах того времени публиковались в основном обзоры англо-американской литературы о клиническом применении пенициллина [4].

Основными препаратами для лечения бактериальных инфекций в тот период были сульфаниламиды – стрептоцид и сульфидин. Первый в СССР высокоактивный сульфаниламидный препарат сульфидин создан под руководством будущего академика *И.Я.Постовского* в 1937 г.* Во время Великой Отечественной войны *И.Я.Постовский* с группой сотрудников (*Б.Н.Лундин*, *З.В.Пушкарёва*, *В.И.Хмелевский*, *Н.П.Беднягина*) организовано промышленное производство препарата на Свердловском химико-фармацевтическом заводе. В 1946 г. *И.Я.Постовский* и *Л.Н.Голдырев* за создание сульфидина были удостоены Сталинской премии*.



Рис. 1. И.Я.Постовский (1898–1980) – руководитель создания и промышленного производства сульфидина
Fig. 1. I.Y. Postovsky (1898 – 1980), head of Sulfidine creation and industrial production

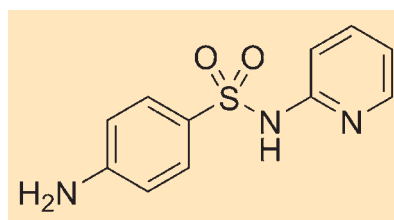


Рис. 2. Химическая формула сульфидина
Примечание: сульфацил-пиридин (sulfidinum) – 4-амино-N-пиридин-2-ил-бензосульфониламид (C₁₁H₁₁N₃O₂S)
Fig. 2. Sulfidine chemical formula

Сульфидин (сульфапиридин; лат. *sulfidinum*) – белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, плохорастворимый в воде; хорошо растворяется в растворах едких щелочей, соды и спирте [5]. Механизм действия сульфидина, как и других сульфаниламидных препаратов, бактериостатический, противовоспалительный. Бактериостатический эффект сульфаниламидов основан на структурном сходстве с парааминобензойной кислотой, необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов [6]. Вследствие этого сульфаниламидные препараты способны вступать с ней в конкурентные отношения и блокировать участие этой кислоты в метаболических процессах микробной клетки.

Спектр активности сульфидина весьма широк и включает бактерии – патогенные кокки (грамположительные и грамотрицательные), кишечную палочку, возбудители холеры, дизентерии (шигеллы), газовой гангрены (клостридии), сибирской язвы, дифтерии, чумы, трахомы, орнитоза, паховой лимфогранулемы. Препарат также активен в отношении малярийных плазмодиев, токсоплазмы и актиномицетов. После поступления в организм сульфидин быстро распределяется по всем органам и тканям, затем активно выводится почками, превращаясь в ацетилсульфаниламид. При применении высоких доз сульфидина возможно выпадение кристаллов низкорастворимых ацетилированных продуктов и развитие блока мочевыводящих путей.

В работе *М.Ю.Ронинсона* представлены данные, отражающие с современной точки зрения результаты I–II фаз клинических испытаний препарата [7]. Изучена динамика концентрации сульфидина в крови после его однократного приема внутрь в дозах 1–3 г у здоровых добровольцев ($n = 10$). Значительная концентрация сульфидина в пределах 0,88–3,10 мг% достигалась уже в первые 4 ч после приема. Пик концентрации отмечался через 8–12 ч, удерживался на этом уровне 8–16 ч, затем снижался, причем сульфидин определялся в крови даже через 20–48 ч после однократного приема. Эти характеристики зависели от принятой дозы препарата. Если при приеме 1 г сульфидина максимум концентрации в крови достигался через 4 ч после приема с последующим быстрым падением, то при приеме 2 г сульфидина максимум концентрации достигался через 8–12 ч после приема и удерживался несколько дольше. При введении сульфидина в дозе 6 г в сутки концентрация препарата в крови медленно нарастала до уровня 4–7 мг. Рекомендуется поддерживать кон-

* И.Я.Постовский. К 70-летию со дня рождения. *Химия гетероциклических соединений*. 1968; (1): 186–188.

центрацию сульфидина $\geq 3-4$ мг% в течение 3–4 дней лечения. В случаях гнойных осложнений ($n = 2$) пневмонии концентрация сульфидина в гнойном экссудате превышала концентрацию препарата в крови и тканях. Вместе с тем в исследовании не найдено четкой взаимосвязи концентрации сульфидина в крови с его клинической эффективностью. Побочные эффекты сульфидинотерапии включали желудочно-кишечные расстройства (тошнота и рвота), которые развились у 31 % пациентов без определенной зависимости от концентрации препарата и его ацетилированных метаболитов в крови [8]. В 7 % случаев наблюдалась кожная сыпь, в 1 случае развился полиневрит. Осложнений со стороны мочевыводящих путей и печени не отмечено.

Для лечения пневмонии сульфидин вводился в организм двумя основными способами — энтеральным и внутривенным. При приеме внутрь применялись большие дозы сульфидина, достигавшие нескольких десятков грамм на 1 курс лечения [9], что сопровождалось частым развитием «сульфидинового криза» с усилением интоксикации и нарушением функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также частыми побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты.

Внутривенное введение сульфидина позволяло существенно уменьшить дозы препарата при сохранении терапевтического эффекта и существенного уменьшения его побочного действия. *Н.И.Золотарева* и *Е.А.Терехова* применили внутривенное введение сульфидина в виде 10%-го раствора натриевой соли препарата [1]. При введении 1 г сульфидина 1 раз в сутки терапевтический эффект был незначительным, при 2-кратном введении в суточной дозе 4 г — более существенным. Весьма актуальной в то время была проблема создания устойчивой внутривенной лекарственной формы сульфидина. В годы войны в клинике кафедры госпитальной терапии Башкирского медицинского института *Д.И.Татариновым* и *З.Ш.Загидуллиным* предложена стабильная лекарственная форма сульфидина для внутривенного введения на основе раствора с кислой реакцией [9]:

Rp: sulfidini 1,0
Acidi hydrochlorici diluti 4,0
Aq. destillat. 100,0
M.D.S. sterill

Внутривенно по 30–40 см³ 2 раза в день.

Всего на курс лечения вводилось от 0,75 г до 3,0 г сульфидина, что было существенно меньше дозы при приеме внутрь, достигавшей 24 г на 1 курс. По результатам анализа применения новой лекарственной формы сульфидина у больных крупозной пневмонией ($n = 50$) показано, что в сравнении с большими дозами сульфидина при применении внутрь, которые вызывали т. н. сульфидиновый криз с резким снижением лихорадки, малые дозы сульфидина при внутривенном введении в $\frac{1}{3}$ случаев приводили к постепенному, литическому снижению температуры тела в течение 2–3 суток от начала лечения (рис. 3). При внутривенном введении разработанной лекарственной формы сульфидина артериальное давление и пульс оставались стабильными, каких-либо осложнений не отмечено.

При терапии сульфидином существенно снизилась летальность при крупозной пневмонии. По результатам современного статистического анализа подтвердился высокий уровень значимости различий. В данном клиническом исследовании из больных, которым проводилось внутривенное введение сульфидина ($n = 57$), умерли только 2 (3,5 %), в группе симптоматической терапии ($n = 101$) — 15 пациентов, летальность составила 14,8 % ($p < 0,01$). Аналогичные результаты получены в те же годы *П.С.Ковбасом* (снижение летальности — с 13 до 2,6 %) [2], *Л.С.Шварц* и *В.С.Лариной* (с 20 до 5 %) [3].

Заключение

С позиций современной фармакотерапии достижения отечественных ученых-медиков в суровые годы Великой Отечественной войны следует признать выдающимися. Был синтезирован и запущен в массовое промышленное производство высокоэффективный отечественный антибактериальный препарат сульфидин, разработаны его лекарственные формы для энтерального и внутривенного применения. В труднейших условиях военного времени клиницистами проведен полный цикл клинических исследований эффективности и безопасности сульфидина и препарат был оперативно внедрен в широкую клиническую практику.

Согласно современным клиническим рекомендациям, в настоящее время применение сульфаниламидов в пульмонологии весьма ограничено из-за широкого распространения бактериальной резистентности к ним [6]. Однако работы над получением новых молекул этой важнейшей группы антибактериальных препаратов должны продолжаться. Широкий спектр активности в отношении бактерий и простейших, высокая технологичность синтеза и производства являются существенными преимуществами сульфаниламидов. В отечественной медицине накоплен ценнейший опыт разработки, производства

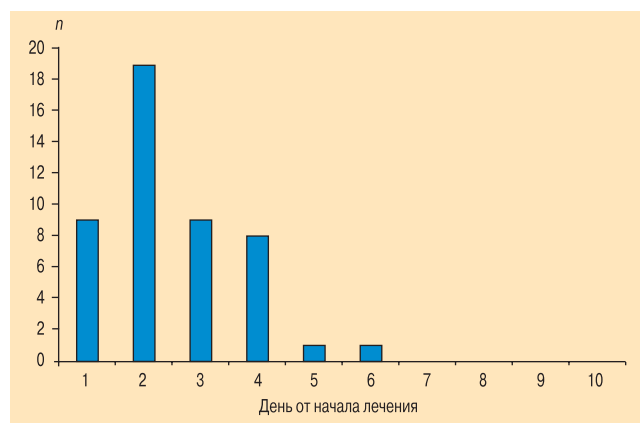


Рис. 3. Сроки нормализации температуры тела у больных пневмонией при лечении сульфидином
 Figure 3. Body temperature normalization days in patients with Sulfidine treatment of pneumonia

и клинических испытаний сульфаниламидных препаратов. Он должен послужить основой возрождения и дальнейшего развития отечественной фармацевтической промышленности.

Конфликт интересов

Ни один из авторов не имеет конфликта интересов, связанного с рукописью. Работа над рукописью была проведена без поддержки спонсоров.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest pertinent to this publication. This publication was not sponsored.

Литература

1. Золотарева Н.П. Внутривенный способ лечения сульфидином крупозной пневмонии. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 71.
2. Ковбас П.С. (военврач II ранга) Сравнительная терапевтическая эффективность внутривенного способа лечения сульфидином крупозной пневмонии. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 74.
3. Шварц Л.С. Лечение крупозной пневмонии растворами сульфидина. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 72–73.
4. Бонифаси Х. Обзор англо-американской литературы по пенициллину. *Клиническая медицина*. 1945; (3): 77–80.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медгиз; 1960.
6. Козлов Р.С., Дехнич А.В., ред. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ; 2013.
7. Ронинсон М.Ю. О связи между концентрацией в крови и терапевтическим эффектом сульфидина при лечении пневмонии. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 70.
8. Ронинсон М.Ю. О токсических явлениях и осложнениях при лечении сульфидином. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 71.
9. Загидуллин З.Ш. Опыт лечения пневмонии внутривенным введением сульфидина. В кн.: Сборник науч-

ных трудов Башкирского государственного медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ. Уфа: Башгосиздат; 1946; (7): 151–156.

Поступила 16.06.16

References

1. Zolotareva N.P. Intravenous sulfidine in treatment of croupous pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 71 (in Russian).
2. Kovbas P.S. Comparative therapeutic efficacy of intravenous sulfidine in treatment of croupous pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 74 (in Russian).
3. Shvarts L.S. Therapy of croupous pneumonia with sulfidine solutions. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 72–73 (in Russian).
4. Bonifasi Kh. A review of English and American literature on penicillin. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (3): 77–80 (in Russian).
5. Mashkovskiy M.D. Drugs. Moscow: Medgiz; 1960 (in Russian).
6. Kozlov R.S., Dekhnich A.V., eds. A Guide on Antimicrobial Therapy. Smolensk: MAKMAKh; 2013 (in Russian).
7. Roninson M.Yu. About relationship between blood concentration of sulfidine and its therapeutic effects in treatment of pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 70 (in Russian).
8. Roninson M.Yu. About toxic adverse and complications of treatment with sulfidine. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 71 (in Russian).
9. Zagidullin Z.Sh. An experience of treatment of pneumonia with intravenous sulfidine. In: Collected papers of Bashkir State Medical University named after Komsomol' 25th anniversary. Ufa: Bashgosizdat; 1946; (7): 151–156 (in Russian).

Received June 16, 2016