

кулеза оказывает томографическое исследование средостения, направленное на выявление туберкулезных изменений в лимфатических узлах, применение подкожной туберкулиновой пробы и пробное лечение препаратами ГИНК.

Больные маскированными формами хронического первичного туберкулеза нуждаются в длительном приеме противотуберкулезных и десенсибилизирующих препаратов. Крупные казеозные лимфатические узлы подлежат удалению. Без своевременного комплексного лечения подобные больные находятся под угрозой прогрессирования туберкулезного процесса и развития неспецифического аллергоза как основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лихцнер И. В. Сб. тр. Сталинабадск. мед. ин-та, 1962, т. VII.—2. Рабухин А. Е., Милевская Ю. Л. Тер. арх., 1962, 2.—3. Струков А. И. Пробл. туб., 1947, 2; Клин. мед., 1956, 12.—4. Тареев Е. М. Тер. арх., 1948, 2.—5. Хмельницкий Б. М., Иванова М. Г. Клин. мед., 1947, 12.—6. Швайцар В. Т. Пробл. туб., 1937, 8.—7. Щупак Н. Б. Клин. мед., 1961, 7.

УДК 616.24—002.5—615.7—612.015.6

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ОБМЕН РЯДА ВИТАМИНОВ ГРУППЫ β В КЛИНИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

*Академик АМН СССР Н. А. Шмелев, М. А. Крашенинникова,
Т. В. Тарасова, Г. С. Клочкова и Ф. Л. Вильшанская*

*Центральный институт туберкулеза МЗ СССР и Московский институт эпидемиологии
и микробиологии МЗ РСФСР*

При длительной химиотерапии больных туберкулезом нередко возникают побочные явления. Известная часть их связана с нарушениями обмена витаминов комплекса В.

Мы наблюдали 62 больных различными формами туберкулеза легких. 42 больных поступили в институт вскоре после выявления у них туберкулезного процесса, остальные 20 страдали туберкулезом длительное время.

Об обеспеченности организма тиаминном, инозитом и пиридоксином судили по содержанию их в плазме, где витамины находятся в свободном состоянии, и в клетках крови, где они присутствуют в основном в виде соответствующих коферментов [2, 5]. Параллельное определение содержания витаминов в плазме и клетках крови дает возможность установить как степень гиповитаминоза, так и характер развития витаминной недостаточности.

Витамины определяли высокочувствительными микробиологическими методами, предложенными Е. Н. Одинцовой, с использованием дрожжевой индикаторной культуры, по интенсивности роста которой судят о количестве витамина в исследуемом материале. Форменные элементы крови подвергали ферментативному гидролизу для освобождения витаминов от связи с белком.

Исследуя содержание витаминов в крови здоровых людей, мы обнаружили, что основная часть витаминов находится в форменных элементах крови и отличается постоянством. Плазма содержит незначительные количества витаминов с большими индивидуальными колебаниями (табл. 1).

Таблица 1

Содержание витаминов в крови здоровых людей

Название витамина	Количество витамина в клетках крови, $\text{мкг}/\text{мл}$		Количество витамина в плазме, $\text{мкг}/\text{мл}$	
	среднее M	колебания среднего $m \pm \sigma$	среднее M	колебания среднего $m \pm \sigma$
Инозит	172	$\pm 2,7 \pm 22$	16	$\pm 2 \pm 16$
Тиамин	0,23	$\pm 0,006 \pm 0,04$	0,030	$\pm 0,004 \pm 0,028$
Пиридоксин	0,10	$\pm 0,0004 \pm 0,003$	0,0020	$\pm 0,0003 \pm 0,0017$

Больных обследовали при поступлении в клинику, а затем ежемесячно до выписки. Во время лечения они получали одинаковое питание, синтетических витаминов им не назначали.

В первые месяцы химиотерапии у подавляющего большинства больных наметились положительные клинико-рентгенологические сдвиги в течении туберкулезного процесса, у большинства больных в мокроте перестали определяться микобактерии туберкулеза. К 5—6 месяцам лечения у подавляющего большинства больных снижалась активность процесса. Лишь у 6 больных заметного сдвига не произошло, а у 3 отмечалось прогрессирование.

Ти а м и н. Через месяц после начала лечения у большинства больных содержание тиамин в клетках крови было нормальным, а в плазме сниженным (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Содержание тиамин в крови больных туберкулезом при длительной антибактериальной терапии, % к норме

У здоровых: в клетках крови $M \pm m \pm \sigma = 100 \pm 2,6 \pm 17$,
в плазме $M \pm m \pm \sigma = 100 \pm 13 \pm 95$

Месяцы химиотерапии	Общее число больных	Нормальное содержание		Дефицит			Нарушение утилизации			Дефицит и нарушение утилизации			
		число больных	содержание витамина в крови		число больных	содержание витамина в крови		число больных	содержание витамина в крови		число больных	содержание витамина в крови	
			в клетках	в плазме		в клетках	в плазме		в клетках	в плазме		в клетках	в плазме
1-й	50	40	112	59	5	75	20	1	73	200	4	75	120
2—4-й	51	10	102	93	16	74	15	4	69	215	21	70	85
5—7-й	40	31	109	40	8	74	32	1	75	250	—	—	—

Показатели содержания витаминов в плазме и форменных элементах крови больных даны в процентах по отношению к норме данного сезона, которая принята нами за 100%.

При дальнейшем исследовании в период 2—4-го месяцев лечения были обнаружены отчетливые нарушения в содержании тиамин, характер которых был различен. У трети обследованных уровень тиамин как в клетках крови, так и в плазме снизился, что может служить показателем гиповитаминоза, связанного с абсолютным уменьшением тиамин в организме, т. е. с его дефицитом. У ряда больных уменьшилась концентрация тиамин в клетках крови и значительно повысилась в плазме. Это явление мы расценивали как эндогенный гиповитаминоз, связанный с нарушением внутриклеточной утилизации тиамин, сущность которой заключается в том, что различные сдвиги интермедиарного обмена веществ расстраивают внутренние превращения витаминов. Почти у половины больных понизилось содержание тиамин в клетках крови, в то время как в плазме оно осталось прежним. Очевидно, в этих случаях дефицит тиамин также сочетался с расстройством его утилизации.

В результате дальнейшего лечения в период 5—7-го месяцев содержание тиамин в крови у большинства больных нормализуется. При расстройстве утилизации тиамин, а также при сочетании нарушения утилизации витамин с его дефицитом повышается уровень тиамин в клетках крови и понижается в плазме. У больных с дефицитом тиамин его концентрация как в клетках крови, так и в плазме увеличивается.

Таким образом, нарушения обмена тиамин особенно выражены в первые 2—4 месяца химиотерапии и характеризуются как дефицитом тиамин в организме, так и расстройством его утилизации. К 5—7-му месяцам химиотерапии происходит адаптация организма и нормализация его обмена.

И н о з и т. Нарушения обмена инозита выявились в начале наблюдения. В течение первого месяца лечения изменения содержания инозита найдены у трети обследованных. У части из них страдала утилизация инозита, у других был небольшой дефицит витамин, который в ряде случаев сочетался с нарушением его утилизации (табл. 3).

В период 2—4-го месяцев лечения у большинства больных были обнаружены выраженные нарушения в обмене инозита. У 20 (из 54) страдала утилизация инозита, у 7 нарушение утилизации сочеталось с дефицитом инозита и у 7 был дефицит витамин.

К концу наблюдения (5—7-й месяц) содержание инозита в крови нормализуется у большей части больных, оставаясь нарушенным у 25%.

Таким образом, инозитовый гиповитаминоз характеризовался в основном нарушением утилизации витамин. Эти изменения были наиболее выраженными в период 2—4-го месяцев лечения.

Содержание инозита в крови больных туберкулезом при длительной антибактериальной терапии, % к норме

У здоровых: в клетках крови $M \pm m \pm \sigma = 100 \pm 2,7 \pm 13$
в плазме $M \pm m \pm \sigma = 100 \pm 12,5 \pm 95$

Месяцы химиотерапии	Общее число больных	Нормальное содержание			Дефицит			Нарушение утилизации			Дефицит и нарушение утилизации		
		число больных	содержание инозита		число больных	содержание инозита		число больных	содержание инозита		число больных	содержание инозита	
			в клетках	в плазме		в клетках	в плазме		в клетках	в плазме		в клетках	в плазме
1-й	50	33	101	90	6	83	26	8	79	285	3	69	100
2—4-й	54	20	97	61	7	76	14	20	59	307	7	80	96
5—7-й	45	34	95	30	5	77	14	6	79	274	—	—	—

Пиридоксин. Содержание пиридоксина в клетках крови в 1-й месяц лечения было нормальным у большей части обследованных (табл. 4). Концентрацию его в плазме мы не определяли.

Таблица 4

Содержание пиридоксина в крови больных туберкулезом при длительной антибактериальной терапии, % к норме

У здоровых $M \pm m \pm \sigma = 100 \pm 4 \pm 26$

Месяцы химиотерапии	Общее число больных	Нормальное содержание		Снижение	
		количество наблюдений	содержание в клетках крови	количество наблюдений	содержание в клетках крови
1-й	31	22	99	9	56
2—4-й	33	9	87	24	62
5—7-й	28	10	96	18	59

В дальнейшем в период 2—4-го месяцев лечения содержание пиридоксина было низким у большинства обследованных (у 24 из 33). К 5—7-му месяцам, в отличие от уровня тиамин и инозита, уровень пиридоксина продолжал оставаться низким у большей части больных.

Статистическая обработка подтвердила достоверность изменений показателей обмена тиамин, инозита и пиридоксина.

Таким образом, у больных туберкулезом в процессе длительной антибактериальной терапии наблюдались выраженные расстройства обмена всех 3 исследуемых витаминов. Витаминная недостаточность у обследованных больных была вызвана как расстройством утилизации витаминов тканями, так и абсолютным уменьшением витаминов в организме (дефицитом), причем в ряде случаев эти 2 вида нарушения обмена сочетались.

За последнее время в развитии гиповитаминозов придается большое значение нарушениям всасывания витаминов при различных расстройствах функции желудочно-кишечного тракта (В. Х. Василенко и К. И. Широкова, 1959). Поскольку у больных туберкулезом в процессе лечения нередко возникают различные функциональные нарушения органов пищеварения, возникла необходимость, наряду с изучением показателей обмена витаминов и оценкой динамики туберкулезного процесса, проследить за характером диспепсических явлений, за составом микрофлоры кишечника и сопоставить полученные данные.

Клинически под понятием «диспепсические явления» мы учитывали не только выраженные расстройства функции (тошнота, рвота, нарушение моторики кишечника), но и появление «дискомфорта» (ухудшение аппетита, чувство тяжести в подложечной области, вздутие кишечника и т. д.).

Бактериологически был изучен качественный и количественный состав аэробной микрофлоры кишечника. Посев свежих испражнений производили на ряд питательных сред, элективных для патогенных энтеробактерий — шигелл, сальмонелл, а также на

дифференциальные среды для определения условно патогенных микробов — кишечной палочки, лактозонегативных эшерихий, гемолитических форм (палочковидных и кокковых, палочки протей, грибов рода Кандида и др.).

В период первых 2—4 месяцев специфической терапии более чем у половины обследованных отмечались незначительные диспепсические расстройства, появление которых совпало с приемом таких препаратов, как ПАСК, этионамид, этюксид, пирозинамид. У подавляющего числа больных эти явления были нестойкими, и в последующие месяцы лечения наблюдалась нормализация функции желудочно-кишечного тракта. Исключением являлись только 8 больных-хроников.

В первые месяцы лечения у большинства больных был выявлен дисбактериоз кишечника, который характеризовался пестротой микробного пейзажа: ассоциацией условно патогенных микробов, гемолизующих палочковидных и кокковых форм, лактозонегативных эшерихий, палочки протей, грибов рода Кандида у 29%. У 16% больных преобладала кокковая форма микрофлоры. В последующие месяцы лечения состав микрофлоры кишечника продолжал ухудшаться, и в период 2—4 месяцев он был нарушен почти у всех обследованных. При этом преобладала ассоциация условно патогенных микробов (у 48%) и кокковая микрофлора (у 42% больных). К концу наблюдения микрофлора оставалась нарушенной у преобладающего числа лиц, однако состав ее улучшился.

При сопоставлении данных функции желудочно-кишечного тракта, микрофлоры кишечника и содержания тиамин в крови видно, что у всех больных дефицит тиамин в организме, а также сочетание дефицита с расстройством его утилизации коррелируют с нарушением функции желудочно-кишечного тракта (табл. 5).

Таблица 5

Число больных туберкулезом легких с нарушениями функции кишечника, микрофлоры и обмена тиамин в процессе антибактериальной терапии

Месяцы химиотерапии	Всего наблюдаемых	Нарушение функции кишечника	Дисбактериоз	Обмен тиамин	
				дефицит или дефицит + нарушение утилизации	нарушение утилизации
1-й	50	10	38	9	1
2—4-й	51	36	47	37	4
5—7-й	40	8	35	8	1

Нормализация показателей содержания тиамин к концу наблюдения совпала со стиханием диспепсических расстройств, причем у лиц со стойкими диспепсическими расстройствами оставался и дефицит тиамин.

Следует отметить, что у больных, у которых наблюдалось только нарушение утилизации тиамин, диспепсические расстройства, как правило, отсутствовали.

Поскольку явления дисбактериоза кишечника у большинства больных сохранялись на протяжении всего срока наблюдения, можно полагать, что ликвидация дефицита тиамин зависит от состояния слизистой тонкой кишки, через которую происходит всасывание этого витамина. Последнее подтверждается исследованиями Gassman и Ketz (1961). Использование тиамин, образованного микрофлорой кишечника, ограничено в силу того, что способность толстой кишки всасывать тиамин в 5 раз меньше, чем тонкой.

Наши данные совпадают с указаниями С. М. Рыса, считающего, что различные секреторные и, главным образом, двигательные нарушения тонкой кишки ведут к изменению резорбции тиамин.

Изменения в содержании инозита не коррелировали ни с диспепсическими расстройствами, ни с дисбактериозом кишечника (табл. 6).

Сопоставляя показатели содержания пиридоксин в крови с функцией желудочно-кишечного тракта и характером микрофлоры кишечника, мы установили, что у всех больных снижение содержания пиридоксин в крови сочеталось с дисбактериозом кишечника. У больных, у которых содержание пиридоксин в клетках крови нормализовалось, исчез и дисбактериоз кишечника. Это дает нам основание предполагать о взаимосвязи микрофлоры кишечника с содержанием пиридоксин в организме, тем более что способность толстой кишки всасывать пиридоксин (в отличие от тиамин) всего лишь в два раза меньше, чем тонкой [7] (табл. 7).

Так как нарушения обмена витаминов, функции органов пищеварения и микрофлоры кишечника у большинства больных возникли на фоне стихания туберкулезного

Число больных туберкулезом легких с нарушениями функции кишечника, микрофлоры и обмена инозита в процессе антибактериальной терапии

Месяцы химиотерапии	Всего наблюдений	Нарушение функции кишечника	Дисбактериоз	Обмен инозита	
				дефицит или дефицит + нарушение утилизации	нарушение утилизации
1-й	50	14	38	9	8
2—4-й	54	38	50	14	20
5—7-й	45	8	39	5	6

Таблица 7

Число больных туберкулезом легких с нарушениями функции кишечника, микрофлоры и обмена пиридоксина в процессе антибактериальной терапии

Месяцы химиотерапии	Всего наблюдений	Нарушения функции кишечника		Снижение пиридоксина в крови
		диспепсические явления	дисбактериоз	
1-й	31	5	26	9
2—4-й	33	26	29	24
5—7-й	28	3	23	18

процесса, следует предположить, что их появление связано с побочным действием антибактериальных препаратов.

Патогенез этих нарушений различен. Причина диспепсических расстройств заключается в местном раздражающем действии на слизистую кишечника специфических препаратов. Дисбактериоз кишечника является следствием антибактериального действия препаратов на микрофлору кишечника.

Влияние специфических препаратов на обмен витаминов обусловлено рядом факторов.

Тиаминный гиповитаминоз, связанный с дефицитом тиамин в организме, вызван нарастанием диспепсических расстройств, препятствующих всасыванию витаминов. Тиаминная недостаточность, порожденная нарушениями утилизации тиамин, объясняется, очевидно, расстройством его фосфорилирования после приема препаратов ГИНК (Ю. М. Островский, 1957; Л. И. Нузберг, 1960; А. Я. Розанов, Ф. С. Лернер, 1964).

Недостаточность пиридоксина в организме в значительной степени обусловлена дисбактериозом кишечника после приема стрептомицина, циклосерина и биомидина. Не исключена также возможность структурного антагонизма между пиридоксином и тубазидом, поскольку в эксперименте установлено, что содержание пиридоксина в крови тесно связано с концентрацией тубазид (Т. И. Козулицына, Л. А. Крашенинникова, Т. В. Тарасова, 1967).

Нарушения утилизации инозита вызваны, очевидно, расстройством его фосфорилирования и превращением в инозитовые фосфолипиды.

Волнообразность нарушений утилизации тиамин и инозита в организме можно объяснить, по-видимому, адаптацией организма к химиопрепаратам.

Таким образом, авитаминозное действие противотуберкулезных химиопрепаратов и антибиотиков проявляется в трех направлениях: во-первых, в торможении всасывания витаминов в кишечнике, во-вторых, в изменении нормального состава микрофлоры кишечника и, в-третьих, в расстройстве внутриклеточного обмена витаминов.

ВЫВОДЫ

1. Противотуберкулезные препараты в течение длительной химиотерапии могут вызывать у больных туберкулезом нарушение обмена тиамин, инозита и пиридоксина.
2. Тиаминный гиповитаминоз обусловлен нарушением всасывания его в кишечнике, а также внутриклеточными расстройствами его превращений.

3. Инозитовая недостаточность связана в основном с расстройствами его внутриклеточной утилизации.

4. Одной из причин длительного недостатка пиридоксина в организме является дисбактериоз кишечника.

5. Явления витаминной недостаточности наиболее выражены на 2—4-м месяцах химиотерапии. В эти же сроки нарастают нарушения функции желудочно-кишечного тракта и дисбактериоз кишечника. В этот период наиболее часто возникает необходимость назначать синтетические препараты пиридоксина и тиамин в виде инъекций.

6. После 4-го месяца лечения обычно наблюдается адаптация организма к химиопрепаратам: у большинства больных количество тиамин и инозит возрастает до нормы, уменьшаются диспепсические явления. Содержание же пиридоксина продолжает оставаться низким; сохраняется и дисбактериоз кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В. Х., Широкова К. И. Тр. X Всесоюзн. конф. терапев., М., 1959.—2. Мережинский М. Ф. Витамины и их участие в осуществлении процессов обмена веществ. Минск, 1954.—3. Одинцова Е. Н. Микробиологические методы определения витаминов. Медгиз, М., 1959.—4. Рысс С. М. Витамины. Медгиз, Л., 1963.—5. Икин Р. И. Биохимия и физиология витаминов. Медгиз, М., 1953.—6. Gassman B., Ketz H. A. Isotopentechnik, 1961, 7.—7. Wolf H. Internat. Z. Vitaminforsch., 1958, 3.

УДК 616.24—002.5—616—089—616.151.5

СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ ГЕМОТРАНСФУЗИЯХ И ОПЕРАТИВНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

Доктор мед. наук Е. П. Аверина и В. М. Сухов

*Кафедра госпитальной терапии № 1 (зав.—проф. В. А. Германов) Куйбышевского
медицинского института и Куйбышевская областная противотуберкулезная больница
им. З. П. Соловьева (главрач—В. В. Степанов)*

Переливание крови при туберкулезе легких долгое время считалось противопоказанным из-за опасения вызвать обострение процесса. Первое сообщение о гемотрансфузиях у больных туберкулезом легких по поводу кровохарканья появилось в 1935 г. [1].

В настоящее время можно считать общепризнанной целесообразность переливания крови у больных туберкулезом легких при кровотечениях, пневмоплевритах, подготовке к хирургическому вмешательству, а также в ближайшем послеоперационном периоде для возмещения кровопотери. Д. З. Хавкин сообщает об успешном применении гемотрансфузии и для устранения побочных действий химиопрепаратов. Вопрос о гематологических и биохимических сдвигах у больных туберкулезом легких после переливания крови изучен Ф. П. Верховых. Однако нам не удалось найти данных об изменениях в свертывающей системе крови при гемотерапии туберкулеза легких.

Нами исследованы 47 больных с различными формами туберкулеза легких (возраст — от 18 до 54 лет). С фиброзно-кавернозной формой туберкулеза легких было 20 больных, с кавернозной — 10, с инфильтративно-пневмонической — 12 и с туберкулезом легких — 5. У больных фиброзно-кавернозным туберкулезом давность заболевания была от 3 до 12 лет, все они получали до нашего обследования химиотерапию от 3,5 до 8 месяцев. У больных с кавернозной формой туберкулеза давность заболевания была от 1 до 5 лет; у всех 10 больных при рентгенологическом обследовании были обнаружены изолированные одиночные каверны без грубого фиброза окружающей ткани; длительность химиотерапии до момента обследования составила от 7 до 11 месяцев. У больных с инфильтративно-пневмоническим туберкулезом давность заболевания была от 1 до 8 месяцев. У 2 больных до нашего обследования было кровохарканье. 2 больных с туберкулезом легких состояли в III группе диспансерного учета, у них наблюдалась стабилизация процесса в клиническом и рентгенологическом отношении, остальные 3 предъявляли жалобы на слабость, у них были признаки активности процесса.

У больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом до переливания крови свертываемость крови была ускорена, о чем свидетельствовало повышение толерантности плазмы к гепарину ($P < 0,05$). Отмечалось статистически достоверное повышение концентрации фибриностабилизирующего фактора ($P < 0,02$), фибриногена ($P < 0,001$). При этом, однако, определялось и повышение антитромбиновой активности ($P < 0,05$). У 6 больных была положительная реакция на фибриноген В. Остальные показатели