

У здоровых детей (40) и у здоровых взрослых (74) получены почти одинаковые показатели ваката кислорода, остаточного азота и КН крови. У больных хроническими гнойными заболеваниями легких выявлено значительное нарушение окислительных процессов, выражающееся в повышенном количестве недоокисленных продуктов межтоточного обмена в крови и в моче. Содержание общего азота мочи и остаточного азота крови у взрослых до операции не было изменено, у детей же уровень общего азота в суточной моче был в 2 раза выше, чем в норме.

В результате предоперационной подготовки (азрозоли, местное орошение антибиотиками, витаминотерапия, гормонотерапия) общее состояние больных хроническими гнойными заболеваниями легких улучшалось, однако изменения ваката кислорода в крови и в моче были неодоозначимыми. У одних больных наступало резкое повышение ваката кислорода в крови по сравнению с нормой при незначительном повышении ваката кислорода в моче, у других наблюдалось повышение ваката кислорода в моче при низком уровне его в крови.

Всех больных мы разделили на 4 группы по компенсации патологического процесса, взяв за основу содержание ваката кислорода в крови и в моче до операции. В 1-ю гр. (декомпенсация) были отнесены больные с высоким уровнем ваката кислорода в крови (более 300 мг%) и низким в моче (4—11 г), что указывало на недостаточное выделение недоокисленных продуктов из организма; во 2-ю (субкомпенсация) — больные, в крови которых определялось также большое количество ваката кислорода (в пределах 170—300 мг%) при высоком его уровне в суточной моче (14—30 г), что свидетельствовало о хорошем выделении почками недоокисленных продуктов; в 3-ю (компенсация) — больные с близким к норме содержанием ваката кислорода в крови и повышенным в моче, что говорило о хорошей способности почек выводить остатки недоокисленных продуктов из организма; в 4-ю — больные, у которых показатели ваката кислорода в крови и в моче были в норме.

1-ю группу составили 24% наблюдавшихся нами больных. Это были больные, страдающие бронхоэктатической болезнью, поликистозом, хронической пневмонией с большим распространением патологического процесса на ткань легких, с выраженной интоксикацией, а также с различными осложнениями (кровотечение, ателектаз участков легкого, нефрит и др.).

Во 2-ю группу вошли 46% больных различными хроническими гнойными заболеваниями легких, патологические изменения в которых соответствовали высокой степени нарушения окислительно-восстановительных процессов в организме, и в группу компенсации и полной компенсации (3 и 4-ю) — остальные 30% больных.

К 10—30-му дню после операции содержание ваката кислорода в крови у взрослых и детей значительно уменьшается. Показатель ваката кислорода суточной мочи у взрослых падает, но еще не приходит к норме; у детей оз снижается лишь незначительно, что говорит о выделении большого количества недоокисленных продуктов из организма.

Выделение большого количества ваката кислорода с мочой указывает на способность организма выводить недоокисленные продукты, а также на хорошую функцию почек. Близкое к норме содержание ваката кислорода в крови в этот период является показателем наступающего излечения и свидетельствует об улучшении окислительно-восстановительных процессов на фоне усиленного выведения недоокисленных продуктов из организма. У взрослых нормализация окислительно-восстановительных процессов в послеоперационном периоде наступает быстрее.

УДК 616—002.5—615.7—612—017.3

## ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ К ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ

Г. А. Смирнов

*Кафедра фтизиатрии (зав.— доц. Г. А. Смирнов) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина*

Изучение побочного действия противотуберкулезных средств сопряжено со значительными трудностями, так как в условиях комбинированной химиотерапии порой нелегко определить, влиянию какого лекарственного вещества следует приписать появление тех или иных симптомов. Несколько легче определять «виновника» побочных явлений токсического происхождения, ибо некоторые их проявления довольно специфичны для разных туберкулостатических средств. Значительно труднее приходится при возникновении признаков лекарственной аллергии, клинические проявления которой не имеют специфических

черт для того или иного средства, а в редких случаях даже могут появляться на введение одних лекарств при сенсibilизации к другим. В отношении же некоторых симптомов побочного действия туберкулостатиков остается еще не выясненным и механизм их возникновения (аллергический или токсический), в то время как необходимость разграничения этих двух видов расстройств диктуется различиями в мероприятиях по их предупреждению и лечению [5].

В связи с указанными трудностями приобретают большое значение поиски методов диагностики лекарственной аллергии. Материалы исследования Л. П. Фирсовой (1969) показывают, что такие методы, как реакция помутнения Уанье, тест дегрануляции базофилов Шелли и реакция Кумбса имеют относительную диагностическую ценность; решающая роль в распознавании побочного действия лекарств остается за клиническими данными.

Цель настоящей работы заключалась в изучении клинических проявлений побочного действия туберкулостатических средств в сопоставлении с наиболее простыми и общедоступными тестами, характерными аллергическое состояние организма. Основное внимание уделялось сенсibilизации к стрептомицину, так как он чаще всего приводит к аллергическим расстройствам. Исследования проведены у 453 больных различными формами туберкулеза легких (возраст — от 17 до 67 лет) в период их стационарного лечения.

В клинике туберкулеза очень часто регистрируется повышение содержания эозинофилов в крови больных в период химиотерапии. Поэтому мы прежде всего попытались выяснить его происхождение. Наиболее часто (в 32,5%) эозинофилия развивается в период лечения больных стрептомицином. Значительно реже, по нашим данным, эозинофилию вызывает фтивазид (в 11%) и этоксид (в 8%). В период терапии тубазидом, ПАСК, циклосерином мы наблюдали эозинофилию у 3—5% больных. Различие в частоте эозинофилии, вызванной фтивазидом и тубазидом, зависит, на наш взгляд, от того, что в состав фтивазида входят два вещества, к которым может выработаться сенсibilизация, — ГИНК и ванилин. Эозинофилия, вызванная стрептомицином, не только чаще встречается, но и бывает более выраженной: в 50% содержание эозинофилов в крови было выше 15%, а у отдельных больных достигало 42—47%. Эозинофилия, вызванная другими препаратами, за редким исключением, не превышала 10—15%. Поэтому, обнаружив высокую эозинофилию у больных в период комбинированного лечения, мы сейчас уже редко сомневаемся в ее происхождении.

Еще в начале работы мы заметили, что эозинофилия иногда исчезает после смены серии стрептомицина. При детальном наблюдении было обнаружено, что отдельные серии препарата чаще, чем другие, вызывают эозинофилию. Всего за период исследования мы использовали 28 серий стрептомицина различных заводов. Из 74 случаев эозинофилии в 16 она была вызвана серией стрептомицина № 29563 (Красноярский завод), в 9 — серией № 55963 и в 4 — серией № 115663. У каждого из остальных 45 больных эозинофилия возникла в ответ на введение различных других серий стрептомицина.

Известно, что в первые годы применения стрептомицина в связи с недостаточной его очисткой и большим содержанием гистаминоподобных веществ побочное действие наблюдалось значительно чаще, чем в настоящее время. По-видимому, в отдельных случаях и сейчас встречаются серии препарата с повышенной реактогенностью. Возможно, что повышение содержания эозинофилов в крови больных является не только следствием сенсibilизации организма, но и реакцией на введение гистаминоподобных веществ.

Эозинофилия, вызванная стрептомицином, у 27% больных уменьшилась до нормальных цифр самостоятельно без изменения в харак-

тере лечения, у 33% нормализовалась после замены серии стрептомицина и у 40% — только после отмены препарата. В настоящее время одной из первых мер при возникновении эозинофилии, если она еще не достигла слишком высоких цифр, мы считаем замену серии стрептомицина.

Клиническое значение эозинофилии зависит от ее выраженности, а нарастает она, как правило, постепенно в течение 2—3 недель. Эозинофилия до 10% встречается довольно часто, но практически протекает без других клинических признаков аллергии. Поэтому сейчас такой эозинофилии мы не придаем большого значения. Эозинофилия, достигающая 10—15—20%, уже нередко сопровождается другими проявлениями аллергии и требует к себе пристального внимания. Эозинофилия, превышающая 20—30%, как правило, указывает на развитие тяжелых аллергических реакций, которые в отдельных случаях приводят больных к полной непереносимости всех лекарственных средств. Такую высокую эозинофилию мы наблюдали только при лечении стрептомицином.

В прошлые годы повышение содержания эозинофилов в крови больных туберкулезом расценивалось как благоприятный признак, указывающий на сдвиг процесса в сторону выздоровления («эозинофилия — зря выздоровления»). В связи с частотой эозинофилии вследствие влияния химиотерапевтических средств в настоящее время она не может служить показателем течения туберкулезного процесса.

Другие клинические проявления побочного действия лекарств в зависимости от механизма их возникновения (согласно данным литературы) мы подразделили на токсические и аллергические и изучили частоту эозинофилии при них с тем, чтобы определить ее значение для распознавания побочных расстройств.

К аллергическим проявлениям побочного действия мы отнесли кожные сыпи, кожный зуд, лихорадку, артралгии и встречавшиеся в единичных случаях агранулоцитоз, реакции типа сывороточной болезни, эозинофильный миокардит, аллергический отек гортани. Проявлениями токсического действия лекарств считали головную боль, головокружение, шум в ушах, снижение слуха, нарушения со стороны зрения, симптомы полиневрита, нарушения сна, памяти, эпилептиформные припадки, психозы, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта. Сочетания симптомов токсического действия с аллергическим учтены в группе аллергических расстройств, так как именно они нас больше интересовали в данной работе. При появлении у больных симптомов, подозрительных на побочное действие лекарств, путем наблюдения в период временной отмены наиболее вероятного «виновника» и при возобновлении терапии определяли методом исключения, какой препарат вызвал побочное действие.

Деление симптомов побочного действия на аллергические и токсические в известной мере условно, ибо механизм возникновения некоторых из них недостаточно выяснен, а отдельные проявления побочных расстройств могут быть как следствием токсического влияния лекарств, так и результатом сенсибилизации. Токсическое, а не аллергическое происхождение головных болей, вестибулярных и кохлеарных расстройств, снижения зрения, возникающих в период стрептомицинотерапии, доказывается и частотой сопровождающей их эозинофилии (см. табл.). Если из 17 больных, у которых наблюдалось токсическое действие препарата без клинических признаков аллергии, эозинофилия выявлена только у 5 (30%), то из 27 больных с аллергическими симптомами побочного действия эозинофилия была у 21 (78%). Большая частота эозинофилий при симптомах, отнесенных к аллергическим, по сравнению с проявлениями, отнесенными к токсическим, отмечалась и при побочном действии других препаратов (см. табл.). Все это за-

ставляет считать подразделение симптомов побочного действия на аллергические и токсические правильным.

### Частота сочетания аллергических и токсических проявлений побочного действия с эозинофилией

Препарат и доза	Эозинофилия без других проявлений аллергии	Другие проявления побочного действия				
		всего	аллергическое без эозинофилии	аллергическое с эозинофилией	токсическое без эозинофилии	токсическое с эозинофилией
Стрептомицин, 1,0 . . .	53	44	6	21	12	5
Тубазид, 0,45—0,6 . . .	4	52	12	9	32	3
Фтивазид, 1,0 . . . . .	17	43	10	8	19	6
ПАСК, 9,0—12,0 . . . . .	4	38	8	1	29	—
Этоксид, 2,0—3,0 . . . . .	3	9	2	1	5	1
Циклосерин, 0,75 . . . . .	2	20	1	—	19	—
Этионамид, 0,75 . . . . .	—	9	2	—	7	—
Всего больных . . . . .	85	219	41	40	123	15

Эозинофилия часто бывает без других клинических проявлений аллергии, и не все аллергические симптомы сопровождаются эозинофилией. В редких же случаях при симптомах токсического действия препаратов одновременно бывает повышенное содержание эозинофилов в крови.

Особое место в отношении оценки механизма их возникновения занимают нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы — сердечные боли в области сердца, аритмии и др., так как еще остается не ясным, являются они следствием сенсibilизации или токсического действия препаратов. Сердечно-сосудистые расстройства, вызванные стрептомицином, возникли только у 3 больных и носили явно аллергический характер: сопровождалась очень высокой эозинофилией и уменьшились параллельно ее снижению после отмены препарата. У 1 из этих больных были признаки эозинофильного миокардита. Вместе с тем известно, что у пожилых больных с коронаросклерозом нарушения сердечной деятельности могут быть следствием токсического влияния стрептомицина на блуждающий нерв, что приводит к коронарораспазам.

При побочных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванных препаратами ГИНК, эозинофилия наблюдалась так же редко, как и при симптомах явно токсического происхождения. Поэтому мы считали их токсическими, а не аллергическими. По-видимому, препараты ГИНК оказывают на сердечно-сосудистую систему нейротоксическое действие, так же как на периферическую и центральную нервную систему.

У 104 больных в процессе лечения мы изучили чувствительность кожи к стрептомицину путем его внутрикожного введения. Выполняя эту часть работы, мы имели в виду уточнить методику производства внутрикожных проб и оценить их клиническую значимость для диагностики лекарственной аллергии в условиях комбинированной химиотерапии. Данные литературы о дозе стрептомицина для внутрикожного введения с целью определения чувствительности к нему и об оценке результатов реакции весьма неоднородны. Одни авторы рекомендуют вводить 10 ЕД, другие — до 20 000 ЕД в 0,1—0,2 мл раствора [2, 3, 7, 8]. В то же время Г. А. Сумбатов и сотр. (1968) отмечают большое число ложно положительных реакций при введении стрептомицина по 10 000 ЕД.

В своей работе мы избрали среднюю дозу стрептомицина, рекомендуемую инструкцией по определению кожной чувствительности к пени-

циллину и стрептомицину, — 200 ЕД в 0,2 мл раствора. В инструкции не указывается на необходимость проведения контрольной пробы. Однако, вводя на другом предплечье в качестве контроля отдельным шприцем различные растворители, мы обратили внимание, что в некоторых случаях реакция на укол бывает довольно выраженной. Поэтому оценку реакции производили по разнице в размере папул, образовавшихся на введение стрептомицина и на введение растворителя. Если разница была 5 мм и более, то реакцию считали положительной.

В качестве растворителя мы избрали 0,25% раствор новокаина, так как именно на нем готовятся растворы стрептомицина для внутримышечных инъекций. Поскольку новокаин сам может вызвать сенсibilизацию организма и аллергические реакции, использование его в качестве растворителя и производство контрольной пробы дают возможность одновременно проверять кожную чувствительность и к нему. В 7 случаях из 104 мы наблюдали равные реакции на пробу и контроль — папулы по 5—7 мм — и отнесли их за счет новокаина.

Кожная аллергическая реакция на введение стрептомицина обычно протекает по типу немедленной и развивается через 30—60 мин. Однако в это время еще велика и реакция на контрольный укол. Наблюдая за реакциями в течение суток, мы пришли к выводу, что через 24 часа реакция на контроль угасает, а реакция на стрептомицин, если она была следствием сенсibilизации, остается еще хорошо выраженной. К этому времени выявляются и реже встречающиеся поздние реакции на стрептомицин. Поэтому оценку результатов пробы мы производили через 24 часа. Л. Ф. Фирсова (1969) также сообщила, что по ее данным кожную реакцию лучше оценивать через 24 часа.

Положительные реакции на стрептомицин отмечены у 30% больных. Однако только у 6 чел. (5,5%) они были резко положительными — разница между размерами папул на стрептомицин и контроль превышала 10 мм. У некоторых больных реакции были положительными уже в 1-й месяц лечения стрептомицином, но у большинства они появлялись на 2, 3 и даже 4-м месяце терапии и держались 2—3 месяца после отмены препарата, а затем постепенно угасали. Лишь в единичных случаях они сохранялись более продолжительный срок (до выписки больных из стационара).

У больных с положительными кожными реакциями эозинофилия наблюдалась только в половине случаев (у 17 из 31). У больных с эозинофилией положительные кожные пробы на стрептомицин отмечены также только в половине случаев — у 17 из 33. Однако при наличии других клинических проявлений лекарственной аллергии к стрептомицину кожные реакции почти всегда — у 14 человек из 16 — были положительными. У 11 из этих 14 больных одновременно выявлено и повышенное содержание эозинофилов в крови. Хочется подчеркнуть, что тяжелые аллергические расстройства, протекавшие по типу сывороточной болезни (2), эозинофильного миокардита (1) и аллергического отека гортани (1) во всех случаях сопровождалась и резко выраженной эозинофилией и резко положительными кожными реакциями. Таким образом, повышение кожной чувствительности к стрептомицину и увеличение содержания эозинофилов в крови имеют особенно большое диагностическое значение, когда они сочетаются друг с другом.

#### ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулезом довольно часто наблюдается сенсibilизация организма к антибактериальным препаратам. Однако степень выраженности клинических проявлений аллергии индивидуально широко варьирует.

2. Учет частоты аллергического и токсического побочного действия различных туберкулостатических средств, наблюдение за эозинофилией

и постановка кожных проб на чувствительность к стрептомицину помогают своевременно определить «виновника» побочных расстройств в условиях комбинированной химиотерапии.

3. На развитие тяжелых аллергических реакций вследствие sensibilization организма к стрептомицину указывают только высокая эозинофилия (больше 15%) и резко положительные кожные пробы (папула больше 10 мм). Эозинофилия до 15% и положительные кожные пробы (папула больше 5 мм) часто не сопровождаются другими проявлениями аллергии и постепенно исчезают после прекращения стрептомицинотерапии.

4. Эозинофилия, вызванная стрептомицином, нередко прекращается после замены серии препарата.

5. Эозинофилия, вызванная тубазидом, фтивазидом, ПАСК, этоксином, циклосерином, обычно не достигает высоких цифр и имеет меньшее клиническое значение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кассирский И. А., Вайсберг Г. Е. Антибиотики, 1958, 3.—2. Медведева М. И. Пробл. туб., 1963, 3.—3. Сагоян И. Л. Сов. мед., 1963, 8.—4. Сумбатов Г. А., Узбекова А. А. В сб.: Актуальные вопросы химиотерапии туберкулеза. Изд. ЦОЛИУ, М., 1968.—5. Панельес Х. Х., Харитонова А. М. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. Медицина, М., 1965.—6. Фирсова Л. П. Побочные реакции на туберкулостатические препараты в клинике легочного туберкулеза. Автореф. докт. дисс., Минск, 1969.—7. Шуцкая Е. И. Клини. мед., 1956, 8.—8. Александр Г. Л. Осложнения при лекарственной терапии. Медгиз, М., 1958.

УДК 616.441—006.5

## ЗВУКОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Доц. Б. В. Аникандров

*Факультетская хирургическая клиника (зав.—проф. Г. Л. Ратнер) Куйбышевского медицинского института*

Представление о васкуляризации зоба составляется по данным осмотра и пальпации щитовидной железы. При диффузном токсическом зобе сосуды иногда настолько сильно развиты, что может быть отчетливо определена пульсация зоба или отдельных извитых и расширенных артериальных стволов, обычно в зоне ветвления верхних щитовидных сосудов. Наряду с пульсацией в таких случаях пальпаторно воспринимается характерное дрожание или сосудистое жужжание.

Более полные данные о степени развития щитовидных сосудов выявляются при аускультации; об этом методе исследования имеются сообщения ряда авторов [1, 2, 3, 4, 5 и др.]. Однако сам метод аускультации щитовидной железы оценивается хирургами и терапевтами по-разному. И. И. Неймарк считает, что объективное исследование зоба не может быть полным без аускультации, так как этот метод необходим для уточнения диагноза. В то же время М. Юлес и И. Холло полагают, что аускультация в эндокринной диагностике не имеет сколько-нибудь существенного значения. В. Г. Баранов отмечает, что нередко наблюдаются шумы над диффузным токсическим зобом; в тех случаях, когда шумы не выслушиваются, он советует «усилить фонендоскопом давление на щитовидную железу и определить, будет ли наблюдаться при этом их появление».

Трактовка данных о характере сосудистых шумов над зобом неоднотипна, что во многом объясняется субъективностью метода аускультативного исследования. И. И. Неймарк отмечает самый разнообразный характер шумов — «от хаотичных, не связанных с дыханием и пульсом, до отчетливо передающихся тонов сердца». И. Пенчев и А. Попов прослушивали над сосудистым зобом продолжительный грубый систолический или систоло-диастолический шум. По Е. М. Тарееву, сосудистый шум над