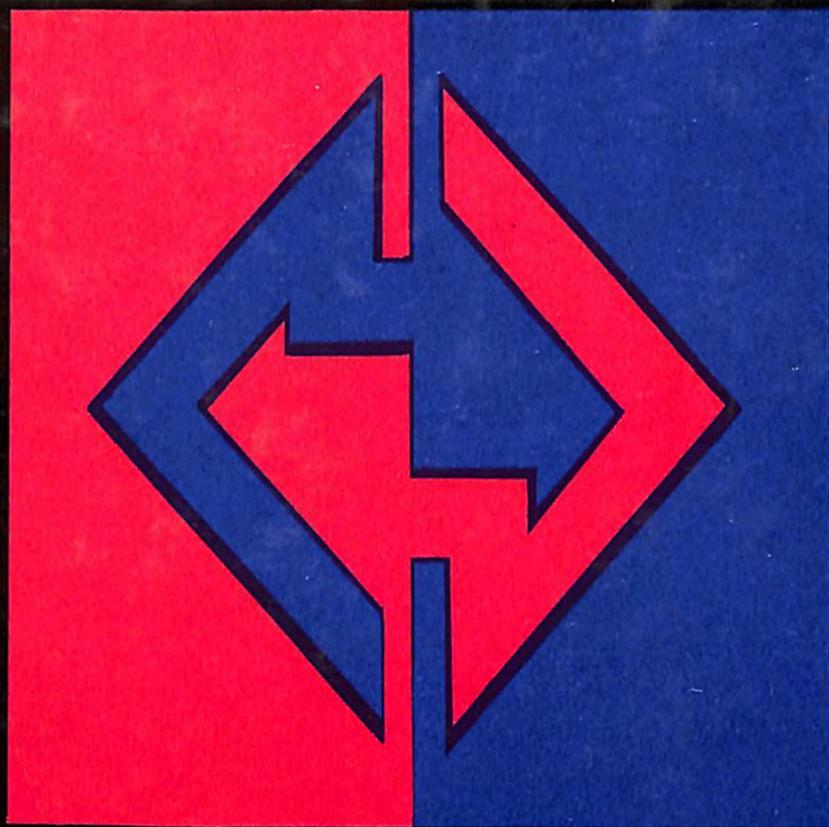


Н.А. ШМЕЛЕВ. Э.С. СТЕПАНЯН

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Академия медицинских наук СССР

615.2
ЛШ 722

Н. А. ШМЕЛЕВ, Э. С. СТЕПАНЯН

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ



Москва. «Медицина». 1977

100

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
 НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ ПРЕЗИДИУМА АМН СССР

Побочное действие противотуберкулезных препаратов.
 Н. А. Шмелев, Э. С. Степанын. М., «Медицина», 1977, 280 с., ил.

В книге представлены собственные клинические наблюдения авторов, проведенные в течение 20 лет в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР, и анализ литературных материалов. Наряду с описанием клинической картины значительное внимание уделено патогенезу побочных реакций от противотуберкулезных препаратов с учетом характера их фармакологического действия. В связи с этим подробно изложены материалы о влиянии противотуберкулезных препаратов на кожу и слизистые оболочки, печень, желудочно-кишечный тракт, кишечную микрофлору, обмен витаминов, гемопоэтическую, сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную, эндокринную системы. Представлены материалы об анафилактическом влиянии препаратов и случаях кандидомикоза и аспергиллеза при химиотерапии туберкулеза. Дана критическая оценка лабораторных методов определения побочного действия лекарств. Представлены материалы о значении режима и питания больного, рациональной химиотерапии.

Книга может представить интерес не только для фтизиатров, но и для терапевтов, патофизиологов, аллергологов и морфологов.

В книге 21 рис., 37 табл., библиография 270 названий.

Side-effect of antitubercular preparations. N. A. Shmelev, E. S. Stepanyan. M., «Meditsina», 1977, 280 pp., ill.

The book is a generalization of results of 20 years clinical observations conducted at the Central Institute of Tuberculosis of the USSR Public Health Ministry and literary data. Alongside giving a description of the clinics the authors take into consideration the pathogenesis of the side effects of antituberculosis drugs, accounting for the nature of their pharmacological effect. In this connection the authors describe in detail the influence of antituberculosis drugs on the skin, mucosae, the liver, the gastrointestinal tract, intestinal microflora, on the metabolism of vitamins, haemopoietic, cardiovascular, respiratory, nervous and endocrine system. Materials about anaphylaxis, candidomycosis and aspergillosis appearing as a result of chemotherapy of tuberculosis are introduced in this book. The authors give a critical estimation of various laboratory methods of revealing the side effects of antitubercular drugs. Materials on the role of regime, diet and rational chemotherapy are also discussed.

The monograph will be interesting for phthisiologists, therapists, pathophysiologists, allergologists and morphologists.

В современных условиях при широком применении лекарств нередко наблюдается отрицательное влияние на органы и системы человека, приводящие к нарушению их деятельности, что принято называть побочным действием лекарств. Этим термином пользуются фтизиатры не только в СССР, но и за рубежом. Поэтому мы и воспользовались им в данной работе, хотя нам хорошо известно, что терапевты и инфекционисты предпочитают пользоваться термином «лекарственная болезнь». Знание клинических проявлений побочного действия лекарств — основное условие для того, чтобы избрать наиболее рациональный метод химиотерапии, профилактики и устранения медикаментозных осложнений.

Проблема побочного действия лекарств, в том числе и противотуберкулезных, привлекает к себе внимание не только клиницистов, но и других специалистов — аллергологов, морфологов, генетиков и др. Изучение механизма развития медикаментозной аллергии и методов ее устранения необходимо для совершенствования химиотерапии. Интерес к этому вопросу все более и более возрастает, поскольку с каждым годом увеличивается число больных, которым невозможно проводить медикаментозную терапию в связи с проявлением у них побочных реакций.

Вопрос о неблагоприятном влиянии лекарств на организм приобрел за последнее десятилетие большую актуальность в связи со значительным увеличением числа применяемых медикаментов. Высокая активность и специфичность современных лекарств представляет опасность даже при правильном их назначении для возникновения побочных эффектов. Между тем ряд вопросов, связанных с диагностикой лекарственной аллергии, патогенезом побочных реакций и способами их устранения, остается неразрешенным.

Введение в практику лечения туберкулеза специфических противомикробных препаратов создало новую эру в терапии туберкулеза. В связи с этим значительно изменился круг вопросов, которые интересуют врачей-фтизиатров. Наряду с изучением процессов репарации, причин неэффективности химиотерапии туберкулеза, с

увеличением числа противотуберкулезных препаратов большую актуальность приобрела проблема побочного действия лекарств. Безусловно, при этом имеет значение изменившаяся патоморфология современных форм туберкулеза. Наряду с заметным продлением жизни больного увеличилась частота поражения внутренних органов (печени, почек, сердечно-сосудистой системы и др.), что создает патогенетические предпосылки для развития разнообразных лекарственных осложнений.

Противотуберкулезные средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают также неблагоприятное влияние и на макроорганизм, которое может не проявляться определенными клиническими симптомами. Поэтому врач в процессе проводимой химиотерапии должен проводить тщательное ежедневное наблюдение за больным, регулярно изучать данные его анализов крови, мочи, функциональные показатели печени и почек, а в ряде случаев использовать специальные методы исследования. Это необходимо для своевременного выявления нарушений, вызванных противотуберкулезными препаратами, когда они еще обратимы и их легко устранить назначением симптоматических средств или кратковременным перерывом в химиотерапии.

Возможно назначение более щадящих комбинаций химиопрепаратов, применение значительного комплекса корректирующих средств, которые позволят добиться непрерывной химиотерапии, что является основным условием для достижения клинического излечения больного с активным процессом.

Нами сделана попытка проанализировать имеющуюся отечественную и зарубежную литературу по данному вопросу и результаты клинических наблюдений, проведенных в I терапевтической клинике Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР за последние 20 лет. Используются также данные лабораторных и морфологических исследований при решении ряда спорных вопросов, касающихся диагностики, патогенеза и устранения побочного действия лекарств. Даны рекомендации по распознаванию, лечению и профилактике побочного действия противотуберкулезных препаратов, которые должны оказать соответствующую помощь врачу-фтизиатру в его ежедневной практической работе.

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ, МОРФОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

Классификация побочных реакций

Разнообразие клинических проявлений побочного действия лекарств и патогенеза их развития послужило причиной создания многочисленных классификаций. Одни из них построены с учетом повреждения соответствующих органов и систем, другие основаны на анализе патогенеза побочного действия лекарств.

Не имея возможности перечислить большое число классификаций побочного действия лекарств, известных как у нас в стране, так и за рубежом, остановимся на основных, используемых ведущими клиницистами (терапевтами, инфекционистами и фтизиатрами).

Е. М. Тареев (1955) выделяет проявления собственно побочного действия лекарств на различные органы с развитием миокардита, нефрита, энцефалита и т. д.; симптомы индивидуальной непереносимости, сверхчувствительности или идиосинкразии и отрицательный эффект, обусловленный фармакодинамическим или химиотерапевтическим действием лекарств, в результате лизиса микробов, синдрома аутоинфекции бактериями-антагонистами, образования устойчивых штаммов возбудителя и т. д.

А. Л. Либов (1958) и Н. А. Шорин (1958) подразделяют побочные реакции, в основном перечисляя их по характеру клинических проявлений: анафилактические, типа Яриша—Герксгеймера; поражения нервной системы, кожи и слизистых оболочек, системы крови, печени, почек; изменение иммунных реакций организма, а также резистентности возбудителя; стафилококковая болезнь как одно из проявлений лекарственного осложнения; кандидамикоз; витаминная недостаточность и другие редкие проявления побочного действия лекарств.

Х. Х. Планельес и А. М. Харитонова (1960) различают прямые токсические реакции, зависящие от фармакологических свойств препаратов, и косвенные побочные реакции, не связанные с фармакологическими свойства-

ми препаратов, возникающие в результате химиотерапевтического действия лекарства, сенсibilизации организма, развития дисбактериоза с суперинфекцией и приобретенной устойчивостью возбудителя, а также смешанные побочные явления, в происхождении которых играют роль аллергические и токсические факторы, суперинфекция и т. д.

И. С. Сергеев и А. В. Игнатова (1967) подразделяют побочные реакции на аллергические, токсические, токсико-аллергические и как самостоятельную форму выделяют дисбактериоз. И аллергические, и токсические реакции по выраженности клинических симптомов указанные авторы предлагают оценивать как легкие, средние и тяжелые. Помимо этого, аллергические реакции классифицируют на реакции немедленного и замедленного типа.

Выделено два типа токсико-аллергических реакций с преобладанием аллергических или токсических симптомов.

Все побочные реакции подразделены также на устранимые и неустраиваемые, а также на поливалентные и моновалентные.

К легким аллергическим реакциям отнесены:

1) дерматиты без выраженной общей реакции организма;

2) изменение крови типа эозинофилии (в пределах 10—15%) без клинических проявлений.

К средним аллергическим реакциям отнесены:

1) дерматит с общей реакцией организма;

2) лихорадка;

3) изменения периферической крови (лейкопения до 2000, эозинофилия более 15% или лейкоцитоз более 20 000) с клиническими симптомами.

К тяжелым аллергическим реакциям отнесены:

1) анафилактический шок;

2) сывороточная болезнь;

3) эксfolиативный дерматит;

4) агранулоцитоз;

5) тромбоцитопеническая пурпура;

6) изменения во внутренних органах (однако характеристики их не представлены в классификации).

Токсические реакции подразделяют с учетом поражения определенных органов и систем:

1) изменения центральной нервной системы;

- 2) поражения VIII пары черепно-мозговых нервов;
- 3) периферические полиневриты;
- 4) нарушения сердечно-сосудистой системы;
- 5) функциональные расстройства органов пищеварения;
- 6) поражения почек.

А. Е. Рабухин (1970) предлагает следующую группировку возникающих при химиотерапии туберкулеза побочных реакций: аллергические, токсические, связанные с нарушением обмена веществ и дисбактериозом, обострения туберкулезного процесса типа реакции Яриша—Герксгеймера и смешанного типа.

Л. П. Фирсова (1971) классифицирует побочные реакции противотуберкулезной терапии на: токсические; аллергические; смешанные; психогенные, возникшие вследствие неправильной психической установки больного или инвертированных психических реакций и прочие.

Представляет определенный интерес понятие о нежелательных эффектах медикаментозного лечения, предложенное Lamy, Blake (1970), и указания конкретных мер их корреляции.

В классификации, предложенной этими авторами (1970) в виде таблицы, последовательно в трех графах изложены категории нежелательных эффектов медикаментов, их патогенетическая характеристика и методы коррекции.

Поскольку графа «методы коррекции» относится больше к разделу устранения лекарственных осложнений, чем к их классификации, мы рассмотрим первые две графы, которые представляют определенный интерес для клиницистов, патофизиологов и иммунологов.

1. Побочный эффект — нежелательный, но неизбежный эффект действия лекарств, возникающий при назначении обычных терапевтических доз у большинства больных.

2. Затяжной эффект — нежелательный эффект, возникающий при назначении доз, превышающих предельно допустимые, или обусловленный чрезмерно длительным сроком применения медикаментов.

3. Повышенная чувствительность — нежелательный избыточный фармакологический или токсический эффект, обусловленный необычной генетической чувствительностью к лекарству.

4. Токсический эффект — нежелательный прямой цитотоксический эффект, не связанный с иммунологическим механизмом.

5. Аллергическая реакция — нежелательная реакция на лекарства, ранее применявшиеся и приведшие к образованию антител.

6. Идиосинкразия — нежелательный и неожиданный эффект, механизм которого неясен.

Патогенетическую классификацию побочного действия лекарств приводит также Е. Я. Северова (1974).

Е. Я. Северова (1974) все виды подобного действия лекарств по патогенезу разделяет на 3 основные группы: обусловленные предрасположением; связанные с разнообразными последствиями собственно фармакологического действия лекарств и зависящие от своеобразного нервно-психического состояния больных.

Автор, рассматривая патогенетические разновидности побочного действия лекарств, учитывает предрасположение к ним, фармакодинамические последствия и парамедикаментозные состояния.

Предрасположение к побочному действию лекарств Е. Я. Северова (1974) подразделяет на врожденные и приобретенные.

К врожденным предрасположениям отнесены фармакологическая идиосинкразия, генетические аномалии (энзимопении, аллергический диатез и др.), а также внутриутробная пассивная или активная сенсбилизация.

К приобретенным предрасположениям отнесены сенсбилизация к лекарствам, поражение выделительных органов с их недостаточностью, а также полипрагмазия.

Фармакодинамические последствия побочного действия расцениваются как непредвиденные и предусмотренные.

К непредвиденным последствиям побочного действия лекарств отнесены внетерапевтическое или резорбтивное действие; мутагенное и онко-тератогенное действие и, наконец, кумулятивные интоксикации неучтенными препаратами к лекарствам и др.

К парамедикаментозным состояниям Е. Я. Северова (1974) причисляет психогению, патомимию, гипер- или дисфункциональные расстройства. Сюда же отнесены дисбактериоз или диспаразитоз и, наконец, эндотокси-

ческие реакции типа феномена Яриша—Герксгеймера и суперинфекции.

Автор подчеркивает, что патологические состояния могут быть и смешанного генеза.

Е. Я. Северова (1974) в той же работе, помимо патогенетической классификации побочных реакций, указывает и на клинические варианты лекарственной болезни. Автор при этом выделяет синдром, течение побочных реакций и наблюдаемые при этом вторичные состояния (но не во всех случаях). Первое место занимает анафилактический шок, характеризующийся острым течением, при котором может наблюдаться некроз коры почек или мозга. Далее представлены синдромы ангионевротических реакций с острым течением, бронхиальная астма как с острым, так и с рецидивирующим течением и, наконец, васкулиты: генерализованные с острым либо хроническим течением и вторичным состоянием в виде коллагенозов, а также локализованные с острым или хроническим течением. Далее представлены гемопатии с острым либо хроническим течением, проявляющиеся в виде апластических состояний и ретикулезов. Наконец, местные поражения при инъекциях лекарств — некрозы с острым течением и с их последствиями (рубцы, свищи и патологические полости).

Безусловно, последние две классификации, рассматривающие побочные реакции с патогенетической точки зрения, представляют большой интерес не столько для их непосредственного использования в клинической практике, сколько для разработки ряда актуальных вопросов, которые помогут врачу более точно расшифровать причину возникновения побочных реакций, а следовательно, это даст основание для своевременного и правильного назначения корригирующих средств.

Конечно, очень актуальной является дальнейшая углубленная разработка иммунологической диагностики побочных реакций, которая смогла бы помочь клиницисту отдифференцировать токсические реакции, обусловленные цитотоксическим эффектом, от аллергических, вызванных образованием антител. Очень важна разработка методов диагностики побочных реакций, связанных с повышенной генетической чувствительностью к лекарству.

Совершенно недостаточно уделяется внимания внутривенной сенсибилизации к медикаментам, а воп-

росы дисбактериоза и диспаразитоза изучаются лишь в отдельных клиниках, хотя они имеют очень большое значение с точки зрения выявления их влияния на витаминный баланс организма. Не приводится наблюдений за больными, перенесшими тяжелые медикаментозные осложнения. Безусловно, они не проходят бесследно, а после них нередко возникает новая патология, которая также требует своевременной диагностики и лечения.

Указанные классификации ставят вопрос об усовершенствовании методик выявления причин возникновения побочных реакций. Однако они еще не могут быть рекомендованы для использования во многих лечебных учреждениях, поскольку для этого необходимо оснащение клиник иммунологическими, биохимическими, биофизическими лабораториями.

Учитывая все это при анализе собственных материалов, в настоящей работе мы воспользовались более простой, доступной для клиники классификацией, взяв за основу подразделение побочных реакций на аллергические, токсические и токсико-аллергические. Примерно такой же точки зрения придерживаются А. В. Игнатова (1967), Л. К. Симонян (1968) и др.

Клиническая картина аллергических реакций в виде сыпи, лихорадочной реакции в значительной мере отличается стереотипностью, независимо от фармакологических свойств применяемого лекарства, конечно за исключением анафилактического шока и агранулоцитарной реакции, которые рассматриваются нами как самостоятельные синдромы, требующие особого внимания врача.

Клинические же проявления токсических реакций в значительной мере зависят от химической структуры препарата, что в определенной мере обуславливает их органоспецифичность. Поэтому нами использована синдромная характеристика медикаментозных осложнений, представлены изменения гемограммы, патологические сдвиги со стороны кожи и слизистых оболочек, нервной и эндокринной систем (при этом особое внимание уделено нередко наблюдаемым отклонениям со стороны слуха и зрения), печени, почек, органов дыхания и кровообращения. Особенно подробно рассмотрены отклонения в витаминном обмене, которые, несмотря на то что почти клинически не проявляются, обуславливают мно-

гие патологические сдвиги, наблюдаемые при химиотерапии. Не случайно витамины являются наиболее эффективными и наиболее часто применяемыми корректирующими средствами при возникновении медикаментозных осложнений. Следует указать, что нарушения в обмене ряда витаминов обуславливаются дисбактериозом, в чем мы могли убедиться на основании собственных исследований. Однако огульно выделять дисбактериоз в самостоятельное проявление побочного действия лекарств без соответствующего лабораторного подтверждения мы считаем неправомерным.

Мы рассматриваем также терато- и канцерогенное влияние противотуберкулезных препаратов. И хотя собственных наблюдений не имеем, нам хотелось критически оценить литературные данные, для того чтобы привлечь внимание врачей к этому вопросу. Как отдаленные последствия специфической химиотерапии нами выделен кандидамикоз, который наблюдается очень редко у больных с распространенными и тяжелыми процессами, хотя кандидоносительство у больных туберкулезом распространено довольно широко.

Аспергиллез, возникающий через несколько лет у больных с остаточными санированными полостями, приводит к тому, что в них начинают вегетировать грибы-аспергиллы. Это проявляется кровохарканиями и легочными кровотечениями, с которыми бывает довольно трудно справиться без оперативного вмешательства.

Реакции Яриша—Герксгеймера мы не включили в рубрику побочных реакций, поскольку даже при назначении изониазида, обладающего высоким бактериостатическим эффектом, а в больших дозах — бактерицидным действием, температурные реакции наблюдаются чрезвычайно редко.

Существенным является оценка степени обратимости побочных реакций и их последствий для больного.

Конечно, понятия «устранимых» и «неустранимых» побочных реакций являются условными, ибо с совершенствованием лечения многие неустранимые реакции становятся вполне устраняемыми. Единственно, врач никогда не должен забывать о необходимости немедленной отмены лекарства, если возникает угроза потери слуха, зрения или развития тяжелых гематологических и других осложнений.

Морфологические проявления и патогенез побочных реакций

Уже в первых работах, посвященных изучению действия противотуберкулезных препаратов на специфический процесс и различные системы макроорганизма, ученые отметили наряду с высокой терапевтической активностью данных препаратов определенное отрицательное влияние на организм человека и экспериментальных животных. Так, В. И. Пузик (1949) показала значительное усиление процессов фиброзирования вследствие применения стрептомицина при сравнительно малом усилении процессов рассасывания в специфических очагах.

Одновременно в литературе стали появляться описания побочного действия различных противотуберкулезных препаратов. Было отмечено, что применение стрептомицина вызывает иногда расстройства слуха с развитием дистрофических изменений в нервных клетках ядер слухового нерва и мозжечка. Отрицательное влияние на VIII пару черепно-мозговых нервов, особенно на кохлеарный аппарат, было отмечено также при назначении канамицина, виомицина и капреомицина.

В. П. Осинцева (1961) подробно описала токсико-аллергические реакции при лечении экспериментальных животных стрептомицином и фтивазидом. Изучая изменения ферментативной активности костного мозга и состояние нервных волокон в нем, автор выявила значительные дистрофические изменения при лечении указанными противотуберкулезными препаратами. Об аллергизирующем действии на организм противотуберкулезных препаратов писала М. Г. Иванова (1959).

В настоящее время большинство клиницистов и морфологов признают разделение побочных проявлений действия лекарств на аллергические и токсические. Исходя из этого, мы и проанализировали морфологические проявления побочного действия препаратов, применяемых при лечении туберкулеза.

В соответствующих разделах настоящей монографии подробно описаны клинические проявления аллергических реакций. Морфологические исследования их представляют значительные трудности. Хирургические клиники Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР, располагая возможностью

исследовать проявления этих реакций в резецированных легких, провели соответствующее обобщение данных, относящихся к случаям, когда больные страдали до операции от различных проявлений побочного действия туберкулостатических препаратов. Так, по данным Т. А. Акаматова (1973), побочные реакции на противотуберкулезные препараты были выявлены у 100 из 292 больных (37%), находившихся в 1970—1973 гг. на лечении в I легочно-хирургическом отделении Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР, руководимого акад. АМН СССР проф. Л. К. Богушем. В резецированных легких у них были обнаружены разной выраженности морфологические признаки аллергических реакций. В то же время клинические их проявления выявлены были лишь у 8 больных.

Аллергические изменения легких проявлялись васкулитами, повышением сосудистой проницаемости, лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией периваскулярной ткани. При импрегнации препаратов серебром отчетливо выявлялось набухание сосудистых стенок, нечеткость волокнистых структур. Иногда можно было обнаружить нерезкое фибриноидное набухание сосудистых стенок (рис. 1).

На аллергизацию легочной ткани указывала также выраженная инфильтрация стенок каверн или капсул туберкулезных очагов эозинофильными лейкоцитами. На это явление обратила внимание А. А. Лесная, изучавшая изменения легких у подобного рода больных (Л. К. Богуш, А. А. Лесная, Т. А. Акматов, 1974).

А. Е. Рабухин (1970) указывает, что в отдельных случаях аллергические реакции могут протекать по типу летучего эозинофильного инфильтрата в легких, локализующегося нередко в зоне специфических изменений.

Признаки аллергизации легочной ткани сочетались со специфическими туберкулезными изменениями, которые в этих условиях имели ряд морфологических отличий. О сложности трактовки патологоанатомических данных в этих случаях пишут многие авторы (А. И. Струков и др., 1969; И. М. Грачева, 1973, и др.).

Специфические туберкулезные изменения изученных нами оперированных больных были неодинаковыми. Чаще всего больным производили операции по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза. У ряда больных опреде-

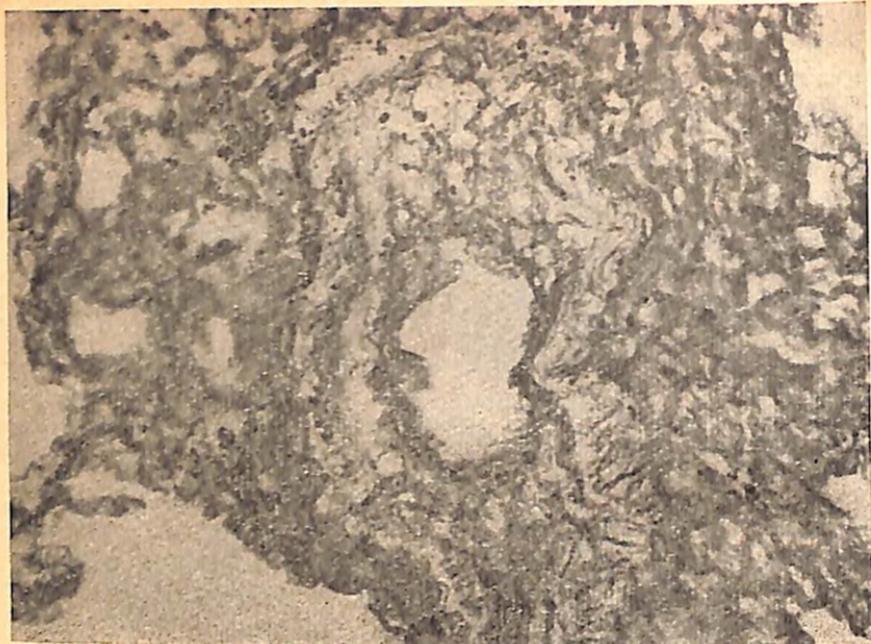


Рис. 1. Набухание и разволокнение аргирофильных волокон в стенке кровеносного сосуда легкого. Импрегнация серебром по способу Тибора—Паппа, $\times 340$.

лялись туберкуломы разного размера и строения. Реже встречались кавернозные или очаговые формы туберкулеза. Общим для всех больных указанной группы при явлениях плохой переносимости противотуберкулезных препаратов было прогрессирующее течение заболевания. Об этом свидетельствовало расплавление казеозно-некротических масс в каверне или в казеозных очагах, инфильтрация грануляционного слоя стенки каверны или капсулы туберкуломы, или туберкулезного очага лимфо- и лейкоцитами, наличие перифокальных воспалительных изменений в виде участков пневмонии полиморфного характера, не достигающих значительных размеров. Одновременно отмечалось вовлечение бронхиального дерева в процесс с инфильтрацией стенок бронхов, прилежащих к каверне и дренирующих ее, с явлениями бронхогенной диссеминации. Правда, эта диссеминация была ограничена, как и очаги казеозного панbronхита.

Определенную роль в прогрессировании туберкулезного процесса играли описанные выше изменения крове-

носных сосудов, приводящие к повышению проницаемости сосудистых стенок.

О поражении кровеносных сосудов при аллергических реакциях на лекарства пишет Н. М. Грачева (1973). Автор подчеркивает, что аллергические проявления лекарственной болезни могут быть немедленного и замедленного типа. В клинике туберкулеза первый тип встречается сравнительно редко. В литературе описаны единичные случаи проявления непереносимости противотуберкулезных препаратов по немедленному типу с развитием картины анафилактического шока, которые в отдельных случаях приводили к смертельному исходу (М. Г. Лозован, 1974).

Анафилактический шок проявляется острой сердечно-сосудистой недостаточностью, выражающейся в дистонии сосудистого русла внутренних органов, расширении капилляров со множественными диapedезными кровоизлияниями, сопровождающимися нарушением проницаемости сосудистых стенок. Смерть наступает при явлениях отека мозга и легких. В легких резко расширяются крупные и мелкие сосуды артериальной и венозной систем, переполняется кровью капиллярная сеть. В полостях альвеол появляется отечная жидкость. В околососудистых пространствах обнаруживаются кровоизлияния. В просветах сосудов определяются тромбы, а в окружающей легочной ткани — свежие геморрагические инфаркты. Бронхоспазм в претерминальном периоде сменяется резким расширением просвета бронхов, в стенке которых выявляется значительная лимфоидная и эозинофильная инфильтрация. На висцеральной и париетальной плевре, на внутренней поверхности перикарда появляются мелкоточечные кровоизлияния. Диapedезные кровоизлияния определяются в мелких разветвлениях венечных артерий сердца, сосудах почек, слизистой оболочке желудка и кишечника, сосудах головного мозга, где появляется периваскулярный и перицеллюлярный отек. В селезенке отмечается выход лимфоидных элементов из фолликулов в просветы синусов. Синусы расширены, заполнены эритроцитами, многие из них гемолизированы. Отмечается гемосидероз пульпы. В надпочечниках также определяются кровоизлияния, более всего на границе между корковым и мозговым слоями. Коровое вещество бедно липидами. Клетки преимущественно пучковой зоны, дистрофически изменены, мно-

гне ядра гиперхромны или находятся в состоянии пикноза.

При туберкулезе и непереносимости препаратов морфологические изменения чаще развиваются по типу замедленной аллергической реакции, при которой сосудистые нарушения сочетаются с инфильтрацией легочной ткани клеточными элементами. Поражения сосудов могут быть более или менее локализованными в отдельных органах и системах или распространенными с вовлечением в процесс многих органов и систем. Клеточные реакции выражаются в пролиферации ретикулоцитов, а также плазмочитов как по ходу соединительнотканых перегородок легкого, так и в лимфатических узлах. Специфическая грануляционная ткань в стенках каверн и в очагах также значительно инфильтрируется лимфоидными клетками с большим количеством плазмочитов среди них. Выраженная плазматизация с яркой реакцией клеток на рибонуклеиновую кислоту выявляется в стенках бронхов.

Все это наряду с плазматизацией лимфатических узлов, происходящей на фоне их гиперплазии, свидетельствует об иммуноаллергических сдвигах в организме больных.

Таким образом, морфологические сдвиги, обусловленные медикаментозной аллергией, тесно переплетаясь с туберкулезными, отличаются большей распространенностью изменений, выходящих далеко за границы участков специфического воспаления.

В большинстве случаев отменой противотуберкулезных препаратов и применением десенсибилизирующих средств удается снять явления лекарственной непереносимости. Однако при определенных условиях воздействие туберкулезной инфекции и лекарственных препаратов могут так изменить реактивность организма, что туберкулезный процесс приобретает особый характер с бурно прогрессирующим течением. Подобного рода случаи встречаются в клинике редко, но заставляют обратить на себя внимание. Патогенез подобного рода наблюдений сложен и нами было высказано предположение о возможном участии в нем аутоиммунных механизмов (Н. А. Шмелев и др., 1967).

При туберкулезе отмечается сложное взаимодействие инфекционных, иммунных и аутоиммунных процессов. В большинстве случаев это взаимодействие под-

держивает реактивность организма на определенном уровне, необходимом для успешной борьбы с болезнью. Нарушения иммунологических процессов могут приводить к различного рода осложнениям в течении заболевания, когда иммунитет из защитной реакции становится патологической.

Как указывалось выше, препараты, длительно используемые для лечения туберкулеза в различных сочетаниях, в ряде случаев могут сами вызывать аллергические реакции в организме больного и явиться причиной развития иммунных процессов (Е. М. Тареев, 1965, и др.).

Эти теоретические соображения подтверждаются клиническими наблюдениями, так как между отдельными синдромами, встречающимися при туберкулезе, обнаруживается сходство с коллагенозами, болезнями, при которых аутоиммунные процессы приобретают первостепенное значение.

В клиниках Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР наблюдалась группа больных со своеобразным развитием туберкулезного процесса, в течении которого определенную роль играли аутоиммунные реакции. У таких больных в условиях правильного лечения туберкулоостатическими препаратами и сохраненной чувствительности к ним микобактерий наблюдалось проявление полной непереносимости препаратов с прогрессирующим характером заболевания, с склонностью к некрозу и быстрому переходу процесса в поликавернозный. При этом клиническая картина отличалась большим полиморфизмом из-за наличия различных аллергических синдромов, главным образом легочных (Н. А. Шмелев и др., 1967; А. И. Добычина, 1970). Кроме того, у больных выявлялись пневмонии, резистентные по отношению к противотуберкулезным и противогрибковым препаратам широкого спектра действия. Лечение таких больных было зачастую безуспешным, так как введение противотуберкулезных препаратов усиливало аллергические реакции с прогрессированием воспалительных изменений. Частичное стихание воспалительных и аллергических явлений в некоторых случаях наступало при отмене лекарственных препаратов, а клинический эффект от химиотерапии наблюдался лишь при включении кортикостероидных гормонов.





Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больной А. с прогрессирующим инфильтративным туберкулезом правого легкого в фазе распада с явлениями казеозно-лобулярной пневмонии.

Приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная А., 35 лет. В 1961 г. поставлен диагноз очагового туберкулеза легких. В 1964 г. после родов обострение заболевания. Проведение химиотерапии в сочетании с антигистаминными витаминными препаратами и кортикостероидными гормонами не увенчалось успехом. Примененные препараты вызывали выраженные токсико-аллергические реакции. Отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания, нарастание воспалительных явлений по типу казеозно-лобулярной пневмонии (рис. 2). В связи с этим 25 мая 1965 г. была произведена правосторонняя пульмонэктомия.

При морфологическом исследовании резецированного легкого выявлены остро прогрессирующие каверны во втором и четвертом сегментах, пневмонические изменения — в окружающей легочной ткани, явления бронхогенной диссеминации. При гистологическом исследовании обнаружилась выраженная дезорганизация соединительной ткани легкого, фибриноидное набухание сосудистых стенок, наличие плазмощитной инфильтрации периваскулярной зоны не только участков поражения, но и интактных отделов легкого. Распространенные васкулиты привели к значительному сужению просвета легочных сосудов, что наглядно выявлялось при гистологическом исследовании (рис. 3).

Своеобразие патологического процесса было, таким образом, отчетливо выявлено при морфологическом исследовании резекционных и секционных материалов,

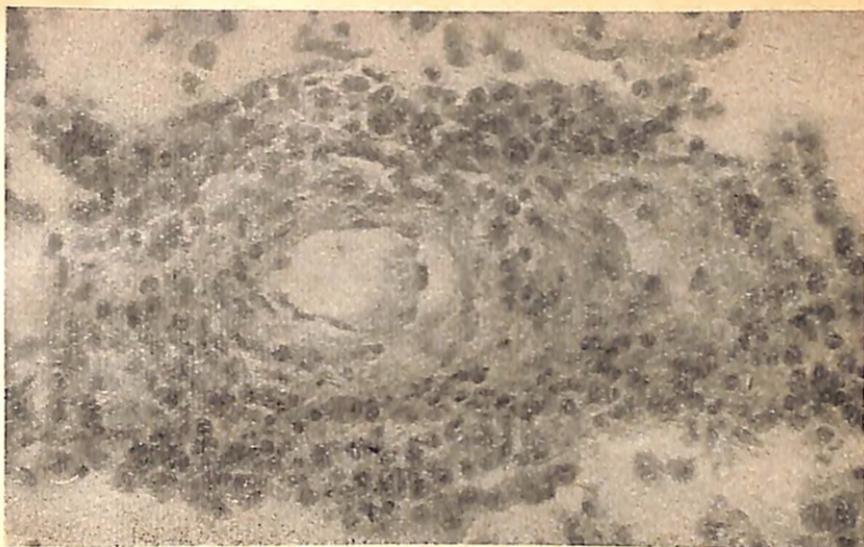


Рис. 3. Васкулит в резецированном легком той же больной. Плазмацитарная инфильтрация периваскулярной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 580$.

что видно из приведенного примера. Прогрессирующий характер специфических изменений с образованием в легких множественных крупных каверн и обширными участками пневмонии бросался в глаза уже при макроскопическом осмотре. Крупные тонкостенные каверны отчетливо видны на гистотопограмме одного из наблюдений подобного рода (рис. 4).

Даже в стенках более старых каверн фиброзные изменения почти отсутствовали и широкий казеозно-некротический слой непосредственно переходил в узкий слой специфических грануляций, почти ничем не ограниченный от воспалительно измененной легочной ткани. Одновременно отмечалось прогрессирование процесса по бронхам и остро протекающее формирование полостей распада в пневмонически измененных участках легкого. Наряду с этим нередко отмечалась гематогенная диссеминация с очагами и эпителиоидно-гигантоклеточными бугорками, рассеянными в легочной паренхиме.

Гистологическое, особенно гистохимическое, исследование с использованием реакций на рибонуклеиновую, а также дезоксирибонуклеиновые кислоты, поли-



Рис. 4. Гистотопограмма резецированного легкого больной М. Видны прогрессирующие каверны и сливная пневмония нижней доли. Окраска гематоксилин-эозином.

сахариды и окраской препаратов азокармином позволило обнаружить в случаях, которые нами рассматриваются, необычное сочетание признаков прогрессирования специфических изменений с выраженными иммунноморфологическими реакциями.

В стенках каверн вместе с некрозом и некробиозом отмечалось богатство гранулоцитарного слоя эпителиоидными и гигантскими клетками и значительная инфильтрация этого слоя лимфоидными, особенно плазматическими клетками, богатыми РНК (рис. 5).

Плазматизация отмечалась как в стенках полостей, так и по ходу всей стромы легкого, в стенках бронхов и в гиперплазированных лимфатических узлах прикорневой зоны. О напряженности реакций иммунитета, кроме плазматизации легочной ткани, свидетельствовала большая пролиферация клеток альвеолярного эпителия и альвеолярных макрофагов, принимающая местами чрезмерный характер, вплоть до образования

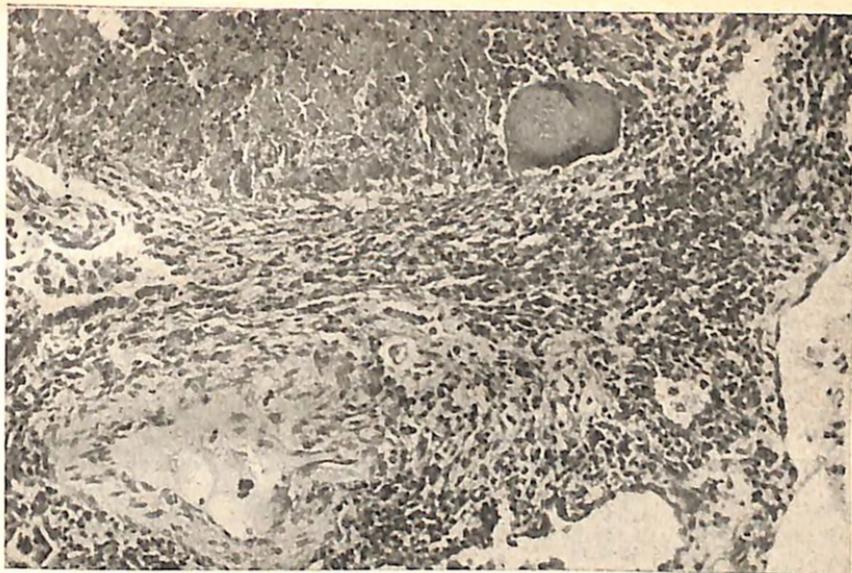


Рис. 5. Край очага в легком с расплавленным казеозом и эпителиоидно-гигантоклеточной реакцией по периферии. Выражена лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.

очагов так называемой десквамативной пневмонии. Сочетание острого распада, явлений некролиза и прогрессирования специфических изменений в легких с признаками напряжения реакций иммунитета позволяло предполагать аутоиммунный характер описанных изменений. Однако для доказательства этого необходимы углубленные иммунологические исследования. Мы считаем необходимым здесь лишь еще раз подчеркнуть сложность взаимодействия туберкулезной инфекции, противотуберкулезных препаратов и реактивности больного, которое может привести к своеобразному прогрессированию туберкулезного процесса.

Во всех наблюдениях описанной группы в легких имелись признаки алергизации и нерезкой дезорганизации соединительной ткани. Они выражались фибриноидным набуханием сосудистых стенок, явлениями васкулитов с плазмоцитарной инфильтрацией периваскулярной ткани (рис. 6).

Набухания сосудистых мембран, явления плазморрагий свидетельствовали о повышенной проницаемости сосудистых стенок, нарушениях микроциркуляции. Как



Рис. 6. Васкулит в легком. В периваскулярной ткани большое количество тучных клеток. Реакция с толудиновым синим, $\times 340$.

по ходу сосудов, так и по соединительнотканым перегородкам легкого наблюдалась пролиферация тучных клеток и их дегрануляция.

Тучные клетки, по-видимому, играют определенную роль в повышении проницаемости сосудистых стенок, в связи с выделением ими биогенных аминов (серотонина, гистамина, брадикинина и др.) при явлениях их дегрануляции.

В некоторых случаях васкулиты сочетались с тромбообразованием, что приводило к облитерации просвета сосудов и возникновению в легком инфарктов с нагноением и формированием характерных полостей.

Пневмонии, выявленные у таких больных, отличались морфологически большим своеобразием и полиморфизмом. Они локализовались как вблизи участков со специфическими изменениями, так и в мало пораженных участках, занимая нередко целую долю легкого. При этом пневмония носила то преимущественно фибринозный, то желатинозный, то лимфоцитарный или десквамативный характер (рис. 7).

В стенках мелких бронхов непораженных пневмонией участков легких наблюдалась лейкоцитарная ин-

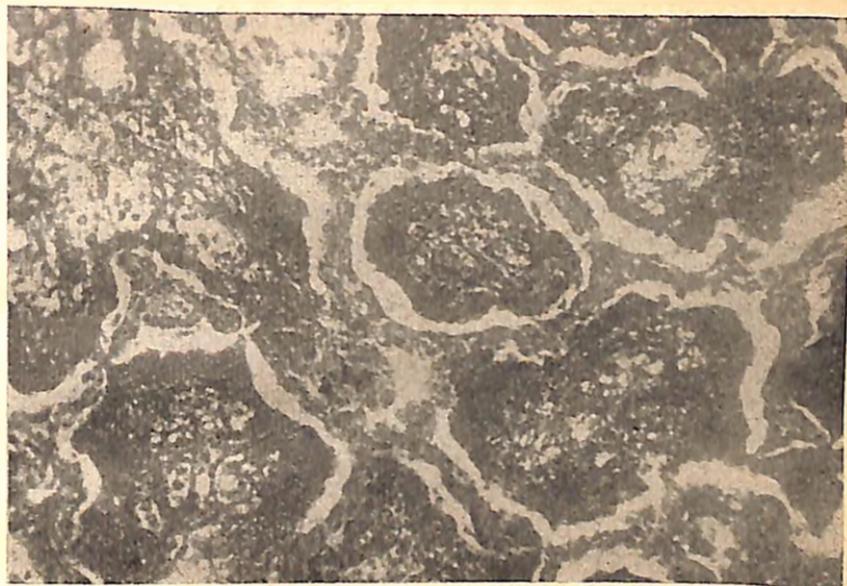


Рис. 7. Поллиморфная картина пневмонии с отложением фибрина в просвете альвеол. ПАС-реакция, $\times 200$.

фильтрация с некрозом, явлениями казеификации и формированием мелких остро возникших полостей. Описанная картина свидетельствует о гиперергическом характере пневмоний, их патогенетической связи с аллергическими изменениями сосудов, упоминавшимися выше.

Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова и В. И. Костромина (1975) для выявления признаков аутоаллергии и неспецифической реактивности предлагают пользоваться целым комплексом клеточных и гуморальных реакций, поскольку они помогают оценить особенности течения патологического процесса.

Необходимо подчеркнуть, что в последние годы в клиниках Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР в случаях неукротимого прогрессирования туберкулеза на фоне выраженной непереносимости противотуберкулезных препаратов, сочетая десенсибилизирующую терапию с частой сменой противотуберкулезных препаратов, удается достигнуть стабилизации процесса. В ряде случаев применение оперативного вмешательства с резекцией пора-

женного участка легкого также может изменить реактивность организма больного и дать положительный эффект.

Не только легкие могут быть местом проявления аллергических реакций при применении различных противотуберкулезных препаратов. В печени и почках также могут наблюдаться изменения аллергического порядка с картиной васкулитов, явлениями амилоидоза почек, селезенки, печени.

Выраженные аллергические изменения в печени с развитием перипортального воспаления и наличием большого количества эозинофильных лейкоцитов могут возникать после приема ПАСК или при повышенной чувствительности к ПАСК и изониазиду (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973).

Изменения в почках под воздействием лекарственных препаратов многие авторы считают проявлением нарушенного иммунного ответа. Установлено, что иммунные медикаментозные гломерулиты обуславливаются определенными отложениями в структурах клубочков — главным образом в базальной мембране и мезангии. Эти отложения состоят из комплекса сочетанного антиген — антитело, наиболее часто из фракции IgG и IgM (Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973).

Противотуберкулезные препараты вызывают токсические реакции в различных органах: в центральной нервной системе (например, в ядрах VIII пары черепно-мозговых нервов и мозжечка) при лечении стрептомицином, канамицином, виомицином; в периферических и зрительных нервах, печени при лечении производными изоникотиновой кислоты, а также рифампицином и этамбутолом; в почках и других органах при лечении почти всеми туберкулостатическими препаратами. Убедительно показана связь между выраженностью побочных реакций и дозой препарата, а также длительностью его применения. Токсические изменения органов дают о себе знать прежде всего явлениями дистрофии, выраженными с различной интенсивностью и распространенностью.

В качестве примера токсического действия противотуберкулезных препаратов рассмотрим подробнее патологические изменения печени как органа, принимающего наибольшее участие в инактивации препаратов.

Под влиянием токсического действия препаратов в печеночных клетках развиваются явления белковой или жировой дистрофии, а по ходу желчных протоков наблюдается картина воспаления. Степень дистрофических изменений, как указывалось выше, тесно связана с дозой и длительностью применения противотуберкулезных препаратов. Так, Р. Е. Карцивадзе (1971) отмечает при длительных сроках лечения больных фтивазидом и ПАСК ухудшение функционального состояния печени к концу курса лечения. В этих случаях в печеночных клетках выявляются признаки жировой дистрофии.

Токсическое действие различных противотуберкулезных препаратов на печень хорошо изучено в эксперименте как у здоровых, так и зараженных туберкулезом животных. А. П. Рудайте (1969) указывает на значительные дистрофические изменения в печени морских свинок, длительно получавших фтивазид, ПАСК и стрептомицин. У животных отмечались нарушение кровообращения, явления белковой и жировой дистрофии печеночных клеток, снижение содержания в них гликогена и РНК. Особенно выраженными эти изменения были после введения препаратов в течение года: определялись даже участки некроза печеночных клеток. Аналогичные данные в отношении действия тубазида были получены Т. И. Козулицыной (1969). Выраженные дистрофические изменения печени сочетались, по данным автора, с обострением туберкулезного процесса и явлениями свежей диссеминации у зараженных и леченных животных.

Токсическое влияние противотуберкулезных препаратов на печень в значительной степени зависит от дозы применяемого лекарства. Это показали опыты, проведенные нами совместно с О. П. Архиповой. Мы сравнили действие на организм здоровых морских свинок обычных и повышенных доз тубазида. Животные были подразделены на 2 группы. Одна получала препарат из расчета 10 мг/кг, другая — из расчета 20 мг/кг. Через месяц у животных, получавших меньшую дозу тубазида, в печени отмечались незначительные изменения гепатоцитов. Большинство печеночных клеток имело обычный вид, они были богаты гликогеном. Хорошо были представлены купферовские клетки. Другая картина наблюдалась у животных, получавших повышенную дозу препарата. У них в печеночных клетках наблюдались умень-



Рис. 8. Изменения печени здоровых морских свинок, получавших изониазид в течение 2 мес. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 480$.
 а — в дозе 10 мг/кг; б — в дозе 20 мг/кг.

шение содержания гликогена, явления набухания, значительные изменения происходили в ядрах. Отдельные клетки теряли ядро или оно принимало вид тени (рис. 8, а). Еще значительнее стали явления дистрофии через 2 мес после введения животным 20 мг/кг тубазида. К этому сроку в ткани печени появились множественные мелкие участки некроза, стали заметны признаки жировой дистрофии (рис. 8, б). Одновременно уменьшалось количество купферовских клеток, они становились мелкими и интенсивно окрашенными. Это свидетельствовало о снижении общей резистентности организма, показателем которой в известной мере считаются эти клетки.

Токсическое действие в ряде случаев оказывают и новые противотуберкулезные препараты, например



рифампицин. В условиях эксперимента при лечении рифампицином животных, зараженных туберкулезом, в печеночных клетках уже через 2—3 мес лечения наблюдаются явления белковой дистрофии с обеднением печеночных клеток гликогеном. Особенно резко дистрофические изменения развиваются через 5 мес лечения. К этому времени в печени видны множественные очажки некроза, отмечается большой полиморфизм ядер гепатоцитов (рис. 9), тогда как явления жировой дистрофии были выражены незначительно и преимущественно вблизи специфических очагов.

Токсические изменения в почках выражаются главным образом дистрофией клеток эпителия извитых канальцев, в появлении цилиндров в их просветах, особенно проксимальных отделов и т. д.

Токсические изменения в центральной нервной системе выражаются в вакуолизации нервных клеток различных отделов головного мозга. Мы уже писали выше об избирательном действии стрептомицина и его гомо-

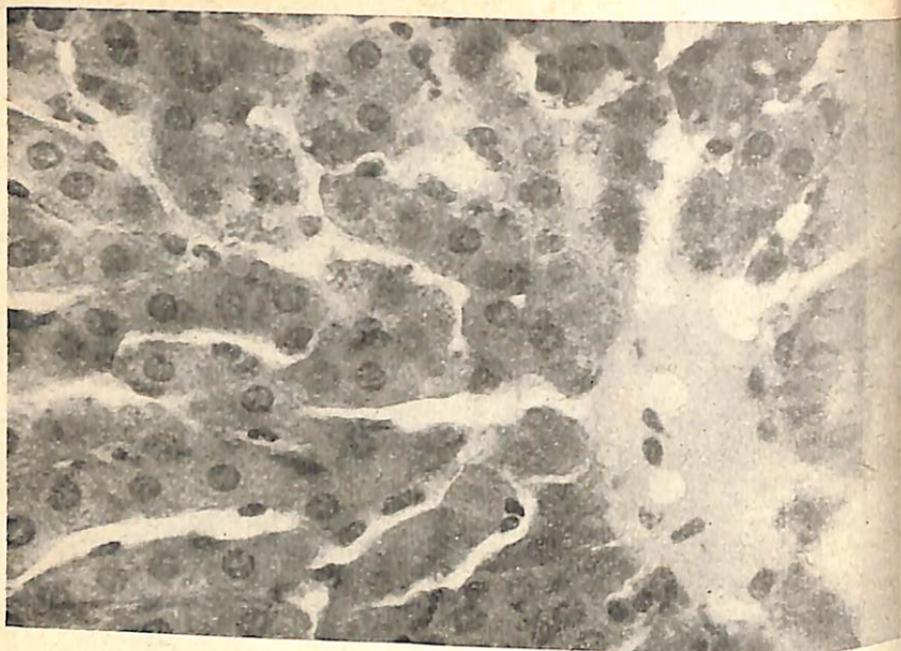


Рис. 9. Выраженные дистрофические изменения и небольшие отложения жира в печени морской свинки, зараженной туберкулезом и в течение 5 мес леченной рифампицином. Окраска суданом III, $\times 200$.

логов на ядра VIII пары черепно-мозговых нервов. Нарушения слуха при введении стрептомицина могут быть вызваны не только изменениями нервных клеток, но и дегенерацией наружных волосковых клеток кортиева органа, вплоть до их лизиса. Кроме того, исследования В. С. Муравейской (1975) показали, что стрептомицин может приводить к нарушениям нервно-мышечной передачи в поперечнополосатых мышцах среднего уха. В результате их хронической атонии развивается атрофия мышечных волокон, которая также может привести к снижению слуха.

Н. А. Шмелевым (1972), Sergeant, Camart (1972), Liokis, Rousses (1970) и др. описано действие этамбутола и на зрительный нерв. Schmidt (1966) у обезьян-макак, которым проводили монотерапию этамбутолом в суточной дозе 800 мг/кг, отмечал у них при морфологическом исследовании головного мозга дегенеративные изменения в области хиазмы, причем не только в отдаленные сроки, но и в ближайшие месяцы после начала химиотерапии. При суточной дозе 120—1600 мг/кг па-

тологические нарушения распространялись на продолговатый и спинной мозг, а также мозжечок, затрагивали ретикулярную формацию.

Значительные изменения в нервных клетках головного мозга вызывает циклосерин, что подробно было изучено А. М. Чернухом (1966), В. В. Уткиным (1968) и др.

Препараты изоникотиновой кислоты могут вызывать токсические невриты, обусловленные изменением нервных волокон, их неравномерной окраской, набуханием, потерей четкости контуров (В. П. Осинцева, 1959).

Не останавливаясь более подробно на описании дистрофических изменений различных органов, наступающих вследствие токсического действия препаратов, отметим, что все эти патологические изменения носят, как правило, в большинстве случаев обратимый характер. Это подтверждается как клиническими, так и экспериментальными исследованиями. Последние показывают, что даже выраженные дистрофические изменения такого органа, как печень, могут исчезать при отмене препарата, вызвавшего токсическую реакцию. Только далеко зашедшие изменения такого рода становятся необратимыми. В этом случае они могут даже привести к летальному исходу.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ
И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ**

**Внутрикожные пробы
с противотуберкулезными препаратами**

Клиническая картина аллергических реакций в виде сыпи, подъема температуры, эозинофилии отличается стереотипностью, независимо от фармакологических свойств применяемого лекарства. Клинически же проявления токсических реакций в значительной мере зависят от химической структуры препарата, что обуславливает их определенную органоспецифичность.

В большинстве случаев при возникновении токсических побочных реакций ясно, какой из препаратов оказал отрицательное влияние на организм. Поэтому, если побочные реакции умеренно выражены, больным можно назначать корригирующие средства, не делая перерыва в химиотерапии. Для того чтобы выяснить, какой из медикаментов вызвал побочную реакцию, можно воспользоваться также перерывом в лечении и последовательным назначением лекарств.

С целью выявления лекарства-аллергена в клинической практике применяют, помимо лабораторных тестов, внутрикожные пробы с туберкулоостатическими препаратами I ряда. Однако методика их не унифицирована. Используются различные концентрации стрептомицина, тубазида и ПАСК. Не одинаковы сроки регистрации полученных результатов. Не удивительно, что, оценивая значение внутрикожных проб с туберкулоостатическими препаратами, отдельные авторы высказывают порой диаметрально противоположные мнения.

Е. И. Щуцкая (1956), А. В. Игнатова (1967), И. С. Сергеев с соавт. (1970), А. В. Батуро (1970), Ю. А. Евстафьев (1972) и др. подчеркивают значение кожно-аллергических проб с туберкулоостатическими препаратами не только для выяснения лекарства-аллергена, но и для прогнозирования возможности возникновения побочных реакций. Ю. К. Купчинская (1970) в противо-

положность тому отрицает серьезное значение указанных проб. Л. П. Фирсова (1970) оценивает их весьма сдержанно. В связи с таким расхождением мнений представляется необходимым объяснить, чем они обуславливаются.

Л. П. Фирсова основывает свое заключение на результатах вариационно-статистического и корреляционного анализа данных кожно-аллергических проб со стрептомицином, тубазидом и ПАСК у 327 больных туберкулезом легких. Е. И. Щуцкая (1956) рекомендовала проведение кожно-аллергических проб с туберкулостатическими препаратами, исходя из результатов наблюдения лишь двух больных с побочными реакциями стрептомицина. Остальные авторы не конкретизировали своего материала либо строили свои выводы без сравнения с результатами обследования больных с хорошей переносимостью лекарств.

О. Л. Дмитренко (1970) не смогла выявить прямой зависимости между лекарственной сенсibilизацией и интенсивностью внутрикожных проб с химиопрепаратами даже при специфическом туберкулезном поражении кожи.

Как показала А. В. Батуро (1970), положительные внутрикожные пробы для диагностики аллергии замедленного типа даже при клинически доказанной сенсibilизации к препаратам I ряда отмечаются лишь у 25% больных на тубазид, у 38,8% на ПАСК и у 64,6% на стрептомицин. Поэтому исследователь для повышения диагностической ценности внутрикожных проб был вынужден прибегнуть к использованию белковых комплексов туберкулостатических препаратов I ряда с γ -глобулином, что нельзя считать абсолютно безопасным.

В Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР проведено изучение внутрикожных проб со стрептомицином, тубазидом и ПАСК у 145 больных туберкулезом легких до лечения, а также через 1—2 и 4—6 мес после начала химиотерапии. Полученные материалы сопоставлялись с результатами обследования 35 здоровых лиц и подвергались вариационно-статистической обработке. Мы воспользовались методикой, которая широко распространена в Советском Союзе по рекомендации И. С. Сергеева с соавт. (1970), разработанной и усовершенствованной в Институте туберкулеза Министерства здравоохранения РСФСР.

Стерильные растворы стрептомицина и тубазида готовили непосредственно перед инъекцией. Для их разведения использовали физиологический раствор. 3% раствор ПАСК в ампулах был получен из ВНИХФИ. В кожу внутренних поверхностей предплечий вводили по две инъекции. В правое предплечье вводили тубазид и на расстоянии 8—10 см ПАСК, в левое — стрептомицин и на таком же расстоянии физиологический раствор. В объеме 0,1 мл вводили 100 ЕД стрептомицина, 0,01 г тубазид и 0,03 г ПАСК. Для каждого исследуемого вещества использовали отдельный стерильный шприц. Перед инъекцией кожу обрабатывали эфиром. Результаты проб оценивали через 6, 24 и 48 ч после введения растворов. Максимальные размеры (диаметры) гиперемии и папулы фиксировали. При постановке внутрикожных проб с туберкулостатическими препаратами антигистаминные препараты и стероидные гормоны не назначали, чтобы исключить возможность их подавляющего влияния на развитие аллергии. Для исключения возможности дополнительной sensibilization не ставили одновременно туберкулиновые пробы, как то практиковали другие авторы.

Среди 145 обследованных больных у 47 был очаговый туберкулез легких, у 59 — инфильтративный, у 18 — диссеминированный, у 18 — фиброзно-кавернозный и у 3 — туберкуломы. Давность выявления заболевания до одного года была у 83 больных, от 1 года до 3 лет — у 23 и свыше 3 лет — у 39 больных. До поступления в клинику 26 больных не получали противотуберкулезных препаратов. В процессе химиотерапии в клинике у 89 больных наблюдалась хорошая переносимость лекарств, а у 56 — побочные реакции (у 31 больного преимущественно аллергические и у 25 токсические).

При внутрикожном введении стрептомицина, тубазид и ПАСК у здоровых лиц, ранее не получавших этих лекарств, образовались (табл. 1) папулы не более 5 мм в диаметре. Максимальные размеры гиперемии и инфильтрации кожи отмечались через 6 ч после инъекции. Через 24 ч гиперемия в окружности папул в большинстве случаев проходила, поэтому более четко определялась интенсивность реакции. Как у здоровых лиц, так и у лиц, больных туберкулезом, наибольшей оказалась реакция на введение стрептомицина, слабее она была на тубазид и наименьшей — на ПАСК. Внутрикожные пробы со стрептомицином, тубазидом и ПАСК у лиц, больных туберкулезом, ранее не леченных, оказались более выраженными, чем у здоровых лиц. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$).

Это можно объяснить тем, что туберкулез, являясь инфекционно-аллергическим заболеванием, обуславливает возникновение повышенной чувствительности как к

специфическим, так и к неспецифическим аллергенам, не только лекарственным, но и пищевым (Л. А. Винник, Ю. Н. Новицкая, 1969).

Таблица 1

Внутрикожные пробы со стрептомицином, тубазидом и ПАСК у здоровых лиц и у лиц, больных туберкулезом легких, до начала химиотерапии

Препарат	Срок контроля (в часах)	Размер папул (в мм)	
		у здоровых лиц $M \pm m$	у лиц больных туберкулезом $M \pm m$
Стрептомицин	6	$3,7 \pm 0,01$	$5,4 \pm 0,27$
	24	$1,9 \pm 0,01$	$4,1 \pm 0,23$
	48	$0,7 \pm 0,01$	$1,8 \pm 0,23$
Тубазид	6	$3,0 \pm 0,02$	$4,2 \pm 0,2$
	24	$1,1 \pm 0,01$	$3,2 \pm 0,4$
	48	$0,4 \pm 0,01$	$1,0 \pm 0,01$
ПАСК	6	$2,3 \pm 0,19$	$3,6 \pm 0,2$
	24	$0,7 \pm 0,01$	$2,2 \pm 0,26$
	48	$0,17 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,06$

В первые 2 мес химиотерапии, несмотря на хорошую переносимость препаратов, кожные пробы со стрептомицином, тубазидом и ПАСК становились более интенсивными (табл. 2). Разница статистически достоверна ($p < 0,05$). Однако при продолжении лечения дальнейшего нарастания размеров папул не наблюдалось. Наоборот, их величина несколько уменьшалась.

Таблица 2

Внутрикожные пробы со стрептомицином, тубазидом и ПАСК у больных туберкулезом легких при хорошей переносимости препаратов

Препарат	Размер папул (в мм) через 24 ч после инъекции ($M \pm m$)		
	до лечения	через 1-2 мес после лечения	через 4-5 мес после лечения
Стрептомицин	$4,1 \pm 0,23$	$0,2 \pm 0,8$	$6,4 \pm 0,33$
Тубазид	$3,2 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,32$
ПАСК	$2,2 \pm 0,26$	$4,8 \pm 0,45$	$4,0 \pm 0,33$

Нам не удалось отметить нарастания интенсивности кожных проб со стрептомицином, тубазидом и ПАСК при возникновении побочных реакций как аллергического, так и токсического характера (табл. 3).

Таблица 3

Внутрикожные пробы со стрептомицином, тубазидом и ПАСК у больных туберкулезом при плохой переносимости лекарств

Препарат	Срок контроля	Размеры папул (в мм) через 24 ч после инъекции M±m	
		при аллергических реакциях	при токсических реакциях
Стрептомицин	До возникновения побочных реакций	10,9±0,7	10,4±0,57
	Во время их возникновения	10,3±0,6	10,6±0,24
	После их устранения	9,0±0,6	8,0±0,98
Тубазид	До возникновения побочных реакций	8,1±0,7	8,0±0,4
	Во время их возникновения	8,0±0,46	8,1±0,54
	После их устранения	6,9±0,42	9,0±0,74
ПАСК	До возникновения побочных реакций	6,0±0,47	6,2±0,35
	Во время их возникновения	5,7±0,3	6,2±0,45
	После их устранения	5,0±0,34	5,5±0,6

Этому обстоятельству, ввиду его значения для оценки метода кожных проб, должно быть дано объяснение. На наш взгляд, оно состоит в том, что лекарственный аллерген оказывает свое действие главным образом не на кожу, а на весь организм в целом, причем антигенный эффект обуславливается не столько самим медикаментом, сколько продуктами его обменных превращений (Ю. К. Купчинская, 1970).

Сделанные указанными выше авторами недостаточно убедительные выводы о целесообразности применения внутрикожных проб с туберкулостатическими препаратами перед возникновением или в момент развития побочных реакций можно, как нам представляется, объяснить следующим:

— в одних случаях, применением концентрированных растворов лекарств,

— в других, одновременным введением туберкулина, который вызывает гиперсенсбилизацию и на противотуберкулезные препараты.

И, наконец, следует отметить, что интенсивность кожно-аллергических проб с туберкулостатическими препаратами, наблюдаемая у больных с побочными реакциями, не сопоставлялась с результатами, наблюдаемыми у лиц с хорошей переносимостью лекарств.

При правильной же интерпретации полученных данных выясняется, что внутрикожные пробы с туберкулостатическими препаратами I ряда, как правило, не могут оказать помощи практическому врачу в прогнозировании побочной реакции или определении лекарства-аллергена.

Внутрикожные пробы обычно не только не эффективны для установления лекарства-аллергена, но в отдельных случаях чреваты опасностью тяжелых осложнений, вплоть до анафилактического шока (Ю. А. Терещенко, 1969; Н. М. Грачева, 1974; М. Г. Лозовац, 1974, и др.). М. Г. Лозовац, например, отметила развитие анафилактического шока при внутрикожном введении минимальной дозы (10 ЕД) стрептомицина. Эта доза намного ниже рекомендуемой всеми другими исследователями. Ю. А. Терещенко наблюдал развитие анафилактического шока даже при аппликационной пробе со стрептомицином.

Указанные факты и выводы представляются столь существенными, что, на наш взгляд, позволяют рекомендовать исключить из клинической практики определение лекарственной аллергии к противотуберкулезным препаратам методом внутрикожных проб.

Серологические реакции и биохимические тесты

Для определения, какой из противотуберкулезных препаратов вызывает у больного аллергическую реакцию, испытывается также ряд тестов, приводимых *in vitro*.

Аллергизирующее влияние противотуберкулезных препаратов обуславливается образованием стойких белковых комплексов, включающих метаболиты лекарств и качественно измененные белки организма. Таким образом, возникновение лекарственной аллергии происходит

на фоне неспецифической сенсибилизации организма (А. И. Николаев, 1969; Ю. К. Купчинская, 1972).

Исходя из этих соображений, разработаны серологические тесты определения лекарства-аллергена. К ним относятся реакция повреждения базофилов крови (Шелли), реакция микропреципитации (Уанье) и метод пересекающего электрофореза для определения комплексообразования лекарств с белковыми фракциями сыворотки крови.

Реакция повреждения базофилов, предложенная Шелли, довольно широко применяется и в терапевтической, и во фтизиатрической клиниках (Е. Д. Тимашова, А. И. Ковязина, 1969; П. Н. Юренев и Л. Н. Самойлова, 1970). В основе этой реакции лежит способность базофилов крови при реакции антиген — антитело изменять свои морфологические свойства.

Тест Уанье основан на том, что при отсутствии антител к лекарственным препаратам в сыворотке крови добавление в нее последовательных разведений препарата, служащего антигеном, приводит к снижению оптической плотности испытуемой сыворотки, что при графической регистрации выражается в виде равномерной кривой. При положительной реакции на графике выявляются одно или несколько горизонтальных плато, отражающих микропреципитацию сывороточного белка с лекарственным препаратом, которая и препятствует равномерному просветлению раствора. Степень выраженности положительной реакции оценивается по количеству горизонтальных плато на графике.

Принцип пересекающего электрофореза, использованный нами для определения комплексообразования лекарств с белками сыворотки крови, основан на следующем. Два вещества при встрече их в электрическом поле входят в соединение, что и обуславливает образование комплексных ионов. Это приводит к изменению фронта движения веществ по сравнению с контролем, где электрофоретические полосы соответствуют их движению и не меняются. При сопоставлении опытной и контрольной электрофореграмм выясняется, с какой из фракций белков сыворотки крови соединилось испытуемое лекарство.

Проба Шелли по механизму своего образования отличается от других серологических реакций тем, что сопровождается выходом гистамина в кровь из повреж-

денных базофилов. Вследствие этого она проявляется лишь на высоте аллергических реакций. По данным А. И. Ковязиной (1971), Ю. А. Евстафьева (1972), положительная проба Шелли выявляется примерно у 60% больных туберкулезом с побочными реакциями на препараты.

П. Н. Юренев и Л. И. Самойлова (1974) считают, что более чувствительным, чем проба Шелли, но близким по своей сущности является тест дегрануляции тучных клеток, которым они пользовались для диагностики лекарственной аллергии.

Реакция Уанье не получила еще четкой клинической оценки. В настоящее время обычно используют ее в модификации Бородина. Это достаточно чувствительная серологическая реакция, где лекарственный препарат является антигеном, но возможно неполным. Проба отражает наличие сенсибилизации к препаратам, но сохраняется положительной длительно после их отмены.

По данным Ю. К. Купчинскаса с соавт. (1972), проба Уанье оказалась положительной в 68% случаев лекарственной аллергии. Имеются высказывания о специфичности данной реакции у больных с побочным действием противотуберкулезных препаратов (Л. П. Фирсова, 1971; Ю. А. Евстафьев, 1972; И. С. Сергеев, Л. В. Игнатова, 1973).

Метод пересекающего электрофореза использован лишь в единичных исследованиях при изучении лекарственной аллергии. В клинике туберкулеза известна работа Л. П. Фирсовой (1971) с использованием в качестве аллергенов препаратов I ряда у небольшого числа больных. Метод является перспективным, но нуждается в усовершенствовании, над чем работают некоторые исследователи (И. Я. Гейтман, 1970).

В Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР проведено сравнительное изучение показателей реакций Шелли, Уанье и пересекающего электрофореза при лечении больных всеми препаратами I и II ряда, исключая нерастворимый этоксид. Обследовано 112 больных туберкулезом легких, у 58 из них процесс был очаговым и инфильтративным, у 32 — гематогенно-диссеминированным и фиброзно-кавернозным, у 16 диагностированы туберкуломы, а у 5 — рецидив заболевания после хирургических вмешательств и у 1 больного — экссудативный плеврит.

Таблица 4

Переносимость противотуберкулезных препаратов и характер серологических проб

Переносимость лекарств (контроль)	Серологические пробы							
	число проб с препаратами	Шелли		Уанье		комплексообразование белков с лекарствами		
		+	-	+	-	число проб	+	-
Нелеченные больные	50	4	46	15	35	53	16	37
Хорошая переносимость	98	3	95	20	78	71	20	51
Аллергические реакции	77	24	53	43	34	62	44	18
Токсические реакции	113	12	101	51	62	60	42	18
Всего...	338	43	295	129	209	246	122	124

Таблица 5

Частота положительных серологических проб в зависимости от сроков обследования больных¹

Характер побочных реакций	Срок обследования	Серологические пробы		
		Шелли	Уанье	комплексообразование белков с лекарством
Аллергические	Всего наблюдений	24/77 (31%)	43/77 (56%)	45/62 (73%)
	На высоте реакции	19/34 (56%)	24/34 (76%)	30/40 (75%)
	После окончания реакции	5/43 (12%)	17/43 (40%)	15/22 (67%)
Токсические	Всего наблюдений	36/190 (19%)	94/190 (49%)	42/60 (70%)
	На высоте реакции	30/120 (25%)	74/120 (62%)	29/38 (76%)
	После окончания реакции	6/70 (9%)	20/70 (29%)	13/28 (47%)

¹ В числителе — положительные, в знаменателе — общее количество проведенных проб, в скобках — процент.

У нелеченых больных при хорошей переносимости лекарств положительная реакция Шелли отмечалась редко (у 7 из 148 больных). Проба Уанье оказалась положительной у $\frac{1}{3}$ нелеченых больных и у $\frac{1}{4}$ больных с хорошей переносимостью лекарств. Приблизительно столько же отмечено положительных реакций пересекающего электрофореза в указанных группах больных (табл. 4).

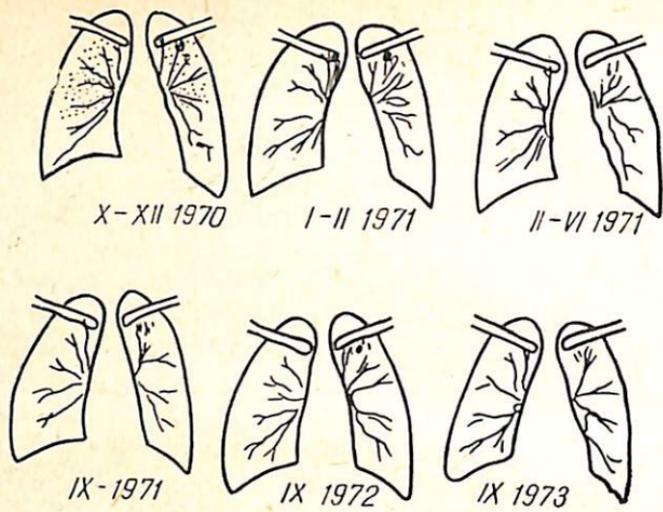
Длительность сохранения положительных серологических проб в динамике (от 2 нед до 2 лет наблюдения) оказалась далеко неравномерной (табл. 5). На высоте аллергических реакций все три пробы были положительными у большинства больных. По мере стихания симптомов лекарственной аллергии быстрее всего наступала негативация пробы Шелли, тогда как реакции Уанье и пересекающего электрофореза оставались положительными после отмены препаратов длительное время — до месяца и более.

Для сравнения приведены также данные о серологических пробах при токсических реакциях.

Приводим следующее клиническое наблюдение.

У больной П., 45 лет, в октябре 1970 г. был выявлен деснирированный туберкулез легких. В связи с этим была начата терапия стрептомицином, тубазидом и ПАСК (рис. 10). Спустя 2 мес химиотерапия была прекращена из-за возникшего полиневрита (более выраженного в области нижних конечностей), диспепсических расстройств и пластинчатого шелушения кожи на кистях рук. Несмотря на короткий срок лечения, был достигнут значительный эффект: почти полностью рассосались свежие очаговые изменения в легких. Попытка наладить лечение циклосерином, этнонамидом и тибонемом также не увенчалась успехом из-за нарастания симптомов полиневрита и возобновления диспепсических расстройств, что послужило причиной отмены медикаментозной терапии спустя месяц. Несмотря на прекращение приема противотуберкулезных препаратов и проведенную симптоматическую терапию, чувство онемения, покалывания в кистях рук и стопах сохранялось. При амбулаторном обследовании в институте в сентябре 1971 г. проба Уанье и комплексообразовании белков сыворотки крови оказались резко выраженными к тубазиду и умеренными к стрептомицину. Указанные пробы сохранялись положительными к тубазиду еще в течение года, несмотря на то что уже около 10 мес не выявлялось неврологических расстройств. Реакция Уанье и комплексообразование белков сыворотки крови к тубазиду стали отрицательными только через 2 года после ликвидации симптомов полиневрита (в сентябре 1972 г., см. рис. 10).

Таким образом, данное клиническое наблюдение указывает, что лекарственная сенсibilизация после выраженной побочной реакции сохраняется длительно и по-



	У	П/Э		У	П/Э		У	П/Э		У	П/Э
СИ	+	+j		+	-δ		-	-		-	-
Т	+	A ₂ B ₈		+	A ₁ A ₂ δ		-	-		-	-
Тибон	+	-		-	-		-	-			
Этион	+	-		-	-		+	A			
ПАСК	-	-									
ЦИКЛ	-	-									

Рис. 10. Эволюция туберкулезного процесса и серологических проб — Уанье (У) и реакции пересекающего электрофореза лекарств с белками сыворотки крови (П/Э) у больной П.

этому реакция Уанье и комплексообразование белков сыворотки крови оказываются положительными не только на высоте побочной реакции, но и после ликвидации клинических ее проявлений. Наконец, данное наблюдение свидетельствует, что деление побочных реакций на токсические и аллергические является условным, поскольку даже при таком осложнении химиотерапии, как полиневрит, который большинство клиницистов относят к разряду токсических, выявляется выраженный аллергический компонент (судя по результатам проведенных серологических проб).

На частоту положительных серологических проб оказывали известное влияние не столько давность туберкулезного процесса, сколько наличие и характер сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, кожные за-

болевания, патология печени, почек, различного рода идиосинкразии (табл. 6).

Таблица 6

Серологические пробы и сопутствующие заболевания у больных туберкулезом¹

Сопутствующие заболевания	Количество		Серологические пробы		
	больных	проб	Шелли	Уанье	комплексообразование лекарств
Есть	49	110/130	33/130 (29,1%)	82/130 (62,7%)	71/130 (54,6%)
Нет	63	116/228	20/228 (8,9%)	59/228 (26,3%)	92/228 (44,7%)

¹ Обозначения, как и в табл. 5.

Приведенные данные доказывают роль неспецифической сенсibilизации организма в развитии лекарственной аллергии.

Положительные результаты тестов Шелли, Уанье и комплексообразования лекарств с белками сыворотки крови чаще выявлялись в весенне-летний период, чем в осенне-зимний, что заставляет обратить внимание на сезонность развития лекарственной аллергии (табл. 7).

Таблица 7

Зависимость серологических проб от времен года при аллергических реакциях¹

Времена года	Серологические пробы		
	Шелли	Уанье	комплексообразование лекарств
Весна и лето	19/56 (33,9%)	37/56 (66,1%)	34/41 (83%)
Осень и зима	5/21 (23,8%)	6/21 (28,6%)	10/21 (47,6%)

¹ Обозначения, как и в табл. 5.

С белками сыворотки крови соединяются все противотуберкулезные препараты, но чаще всего антибиотики (стрептомицин, канамицин, вюмицин, капреомин), особенно при аллергических реакциях. Очень редко происходит комплексообразование белков с циклосерином и его гомологом теривалидином. Очевидно, этим объяс-

няется их слабое алергизирующее действие на организм (Л. П. Фирсова, 1971).

Как показали наши исследования, противотуберкулезные препараты сочетаются с альбумином у $1/4$ больных, с глобулинами — у $1/2$ больных и одновременно с альбумином и различными фракциями глобулинов — у $1/3$ больных. Из последних наиболее часто с α -2- и γ -глобулинами.

Из современных методов изучения лекарственной аллергии представляет интерес также определение антител к противотуберкулезным препаратам. А. Г. Хоменко и Т. А. Бязров (1970), используя реакцию преципитации стрептомицина и тубазида в агаровом геле, смогли показать, что эти реакции бывают положительными не только при наличии у больных явной лекарственной аллергии, но часто за месяц до возникновения кожных высыпаний в ответ на введение стрептомицина. Безусловно, данная методика исследования заслуживает внимания. Необходимо продолжить исследования в данном направлении, увеличивая не только количество наблюдений, но и число изучаемых противотуберкулезных средств.

На основании проанализированных материалов можно прийти к заключению, что серологические тесты имеют определенное значение для изучения патогенеза и диагностики побочных реакций, хотя они не вполне специфичны для выявления лекарства-аллергена.

Среди изученных нами лабораторных тестов наименьшая реактогенность на различные неспецифические факторы была у пробы Шелли. Однако она оказалась чувствительной лишь на высоте аллергических реакций, что связано с кратковременностью выхода гистамина из поврежденных базофилов крови. Реакция Уанье и метод пересекающего электрофореза во многом обнаруживают параллелизм в своих показателях при побочном действии лекарств, что, по-видимому, обусловливается комплексобразованием сывороточных белков с лекарственными аллергенами.

Более или менее правильная оценка лекарственной аллергии в клинической практике возможна в настоящее время лишь при комплексном использовании всех трех указанных методов, а главное при уяснении врачом у больного индивидуальных особенностей, хорошем знании анамнеза и состояния больного в процессе химиотера-

нии, учете сопутствующих заболеваний. Для этого необходим регулярный лабораторный контроль за состоянием мочи, крови, функциями печени и почек.

В последние 20 лет проведены испытания самых разнообразных биохимических тестов для диагностики лекарственной аллергии. Однако исследователи нередко упускают из виду весьма существенный факт, что туберкулез является инфекционно-аллергическим заболеванием. В зависимости от характера и степени активности процесса он может сопровождаться разнообразной картиной биохимических показателей, отражающей сдвиги обменных процессов в организме.

Еще Л. М. Модель (1962) показал, что активная фаза туберкулезного процесса сопровождается снижением уровня катехоламинов в крови, что свидетельствует о гипофункции мозгового слоя надпочечников. Снижение уровня кортикостероидных гормонов в крови и в моче (Н. А. Шмелев и др., 1955; Г. А. Коротаев, 1965; И. Г. Гурьева, 1973, и др.) также является следствием воздействия специфической интоксикации на макроорганизм.

Изменение взаимоотношения между содержанием глюкокортикоидов и минералокортикоидов в крови является фактором, поддерживающим активный воспалительный процесс в организме (И. С. Сергеев и др., 1973; И. Г. Гурьева, 1973, и др.). Но ни в коей мере нельзя дисфункцию надпочечников связывать полностью с влиянием медикаментозной аллергии (И. С. Сергеев и др., 1973).

Безусловно, побочное действие противотуберкулезных препаратов усугубляет существующие биохимические нарушения. Однако отдифференцировать отрицательное влияние на обменные процессы такого инфекционно-аллергического заболевания, как туберкулез, и использованных при этом медикаментозных средств нам представляется практически невозможным. То же самое необходимо указать в отношении определения уровня биогенных аминов в крови и в моче (гистамина и серотонина). В фазе обострения туберкулезного процесса и неспецифических заболеваний легких (В. И. Успенский, 1963; Э. С. Степанян, 1973), когда необходимо проводить специфическую химиотерапию, уровень и серотонина и гистамина бывает повышен. При волнообразном течении туберкулезного процесса уровень указанных

биогенных аминов постоянно меняется. Нам кажется, что Е. А. Евстафьев (1972), объясняя повышенные уровни гистамина воздействием лекарства-аллергена, недоучитывает влияние самого туберкулезного процесса.

Определение теста гистаминопексии (Е. А. Евстафьев, 1972; И. С. Сергеев и др., 1975), по мнению авторов, имеет определенное практическое значение, так как позволяет оценить резервные возможности организма (возможность связать избыток гистамина) и в зависимости от этого решать вопрос о целесообразности назначения антигистаминных средств, либо кортикостероидных гормонов.

Биохимические тесты должны изучаться при лекарственной аллергии для понимания патогенеза их возникновения. В настоящее время, однако, разработанных биохимических тестов для четкого определения лекарственной аллергии нет.

Гемограмма

При анализе действия противотуберкулезных препаратов, в частности на кровь, следует выяснить непосредственные причины изменений в состоянии больного. Туберкулез, как инфекционное заболевание, вызывает патологические сдвиги периферической крови, их зачастую трудно дифференцировать от изменений, вызванных побочным действием препаратов.

Сдвиг в гемограмме, вызванный туберкулезным процессом, детально был изучен и обобщен Н. Н. Бобровым (1950) и Н. А. Шмешевым (1959) и др. в период, когда химиотерапия еще не применялась. Специфическая химиотерапия изменила течение туберкулеза. Это в свою очередь отразилось на гематологических сдвигах. Изучение картины крови у 783 больных, впервые выявленных и взятых на учет в противотуберкулезных диспансерах Москвы в 1964—1971 гг., показало уменьшение числа больных со значительными гематологическими сдвигами в сравнении с более ранним периодом (А. И. Ковязина, Н. А. Новикова, В. А. Джохадзе, 1973). Это очевидно, связано с изменившимся патоморфозом туберкулеза (В. И. Пузик, О. А. Уварова, М. М. Авербах, 1973), с уменьшением выраженности интоксикации.

Наиболее выраженные патологические сдвиги с одно-временным отклонением от нормы нескольких показате-

лей крови наблюдаются у больных в фазе обострения заболевания, при наличии распада легочной ткани. Они характеризуются значительным повышением СОЭ, выраженной лимфопенией, сдвигом нейтрофилов влево, иногда моноцитозом с увеличением широкоплазменных форм лимфоцитов. В большинстве случаев указанные отклонения сопровождаются эозинопенией, значительно реже — лейкоцитозом. Выраженные изменения гемограммы отмечаются также при экссудативном плеврите: повышение СОЭ, лимфопения, моноцитоз и эозинопения, реже — лейкоцитоз и сдвиг нейтрофилов влево. Для фазы инфильтрации туберкулезного процесса характерны моноцитоз, лимфопения, сдвиг нейтрофилов влево, повышение СОЭ и эозинопения. Активный воспалительный процесс при туберкулезе примерно у $\frac{1}{3}$ больных влечет увеличение абсолютного количества базофилов (Н. А. Шмелев, А. И. Ковязина, 1971). В фазе ремиссии туберкулезного процесса патологические сдвиги гемограммы обычно отсутствуют либо при их наличии обуславливаются сопутствующими заболеваниями.

При определении активности туберкулезного процесса придается большое значение изменению числа моноцитов периферической крови. По данным Н. Н. Боброва (1950), моноцитоз у больных туберкулезом сопутствует активации воспалительного процесса и нарастанию тяжести болезни. Эти данные согласуются с экспериментальными и клиническими исследованиями (Н. А. Шмелев, 1959), показавшими, что увеличение числа моноцитов сопровождается гематогенную диссеминацию и образование в органах новых эпителиальных бугорков. Моноцитоз может даже задолго предшествовать рентгенографическому обнаружению диссеминации. С другой стороны, при затихании специфического воспаления тоже может отмечаться моноцитоз с одновременным нарастанием в крови числа лимфоцитов, что является отражением процессов заживления.

Детальное изучение изменений крови при туберкулезе показало, что в ряде случаев, даже в фазе инфильтрации, гемограмма может быть нормальная.

Патологические сдвиги крови нередко отсутствуют при ограниченном и медленно прогрессирующем туберкулезе. Длительно текущий активный воспалительный процесс приводит к истощению костномозгового кровотока, в результате чего появляются патологические

зернистые формы нейтрофилов в периферической крови (Н. А. Шмелев, 1959).

Туберкулезное поражение костного мозга, а также печени и селезенки может обуславливать своеобразные изменения крови по типу гипер- или гипопластических лейкомоидных реакций (Н. А. Шмелев, 1959; Е. Д. Тимашева, 1963). При гиперпластическом типе лейкомоидной реакции число лейкоцитов может достигать 20 000—30 000 в 1 мкл крови. Появляется значительное количество клеток ретикулярного, моноцитоидного характера и миелоцитов, выявляется резкий сдвиг нейтрофилов влево. Быстро развивается гипохромная анемия с уменьшением числа эритроцитов. При гипопластическом типе наблюдаются лейкопения (до 1500—2500 в 1 мкл), анемия и тромбоцитопения. Выраженная нейтропения сопровождается резким сдвигом нейтрофилов влево с наличием юных форм и миелоцитов. Специфическая химиотерапия при реакциях гиперпластического типа обычно ведет к нормализации картины крови, а гипопластические реакции нередко могут носить необратимый характер.

Эффективная химиотерапия у большинства больных оказывает нормализующее влияние на гемограмму: уменьшается число лейкоцитов и сдвиг нейтрофилов влево, нарастает процент лимфоцитов и эозинофилов, нормализуется число моноцитов, снижается СОЭ. Однако нередко улучшение показателей гемограммы наступает позже клинического и рентгенологического улучшения.

По-видимому, это обусловлено сохраняющейся активностью туберкулезного процесса, что нельзя диагностировать общеупотребительными методами исследования. Это убедительно доказывается результатами цитохимического анализа, в частности, исследованием кислой и щелочной фосфатаз, пероксидазы, липидов и гликогена нейтрофилов (И. Е. Кочнова, В. А. Фрадкин, В. Ф. Разумовская, 1967; А. И. Ковязина, В. А. Джохадзе, 1975, и др.). Наблюдающиеся ферментативные сдвиги указывают на необходимость продолжения химиотерапии.

При инфильтративном и свежесвыявленном диссеминированном туберкулезе легких гемограмма нормализуется быстрее, что обуславливается более быстрой инволюцией воспалительных изменений и нормализацией обменных процессов. Гораздо медленнее гемограмма при-

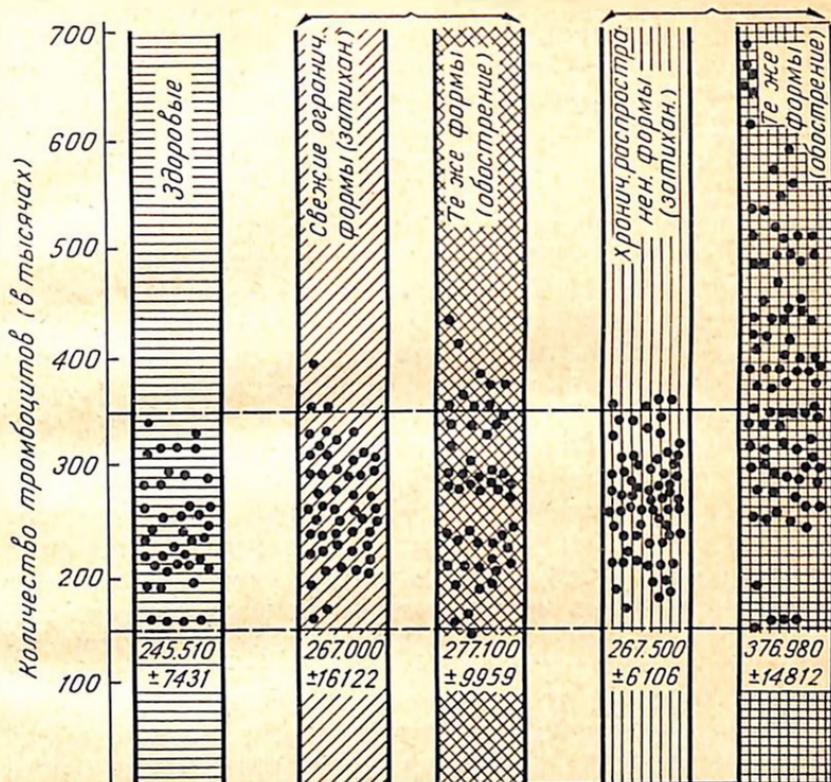


Рис. 11. Количество тромбоцитов у больных туберкулезом в зависимости от фазы заболевания.

ходит к норме при хронических деструктивных процессах. Неэффективное лечение и обострение заболевания отражаются в нарастании лейкоцитоза, сдвиге ядра нейтрофилов влево, моноцитозе, понижении числа лимфоцитов и эозинофилов, повышении СОЭ.

Показатели красной крови (число эритроцитов, их средний диаметр, гемоглобин, цветовой показатель и число гематокрита) у больных туберкулезом в большинстве случаев остаются в пределах нормальных цифр, если нет специфического поражения костного мозга или тяжелых сопутствующих заболеваний. Туберкулез весьма редко отражается на общем числе эритроцитов. В них чаще уменьшается содержание гемоглобина. Лишь обширные цирротические и эмфизематозные из-

менения легких при туберкулезе могут протекать с компенсаторным эритроцитозом.

Степень туберкулезной интоксикации, а также тяжесть и распространенность заболевания являются ведущими факторами, обуславливающими изменение числа тромбоцитов (Н. Н. Бобров, 1950; Н. А. Шмелев, 1959) и смещение тромбоцитограммы в сторону нарастания патологических форм кровяных пластинок (Л. Я. Лозинский, 1967). Э. С. Степанян, Э. Л. Блох и Л. А. Полякова (1967) у большинства больных с хроническим распространенным процессом отметили в фазе обострения туберкулеза статистически достоверное ($P < 0,01$) увеличение числа тромбоцитов (рис. 11).

Многообразие возможных сдвигов со стороны гемограммы чрезвычайно осложняет правильную оценку отклонений в морфологическом составе крови, которые, помимо основного процесса, могут быть обусловлены токсическим или алергизирующим влиянием лекарств на организм. К тому же необходимо учесть еще и трудности, которые испытывает при оценке гемограммы врач, вынужденный лечить больных не одним, а несколькими противотуберкулезными препаратами в сочетании с различными симптоматическими средствами.

Изменения красной крови в процессе химиотерапии наблюдаются редко. Однако у некоторых больных противотуберкулезные препараты могут вызывать небольшую анемизацию или более тяжелые осложнения.

Имеются сообщения о развитии анемии при применении изониазида и ПАСК (Kгаus e. a., 1959, и др.). Гемолитическую анемию от ПАСК Lesogbe и Piegop (1970) наблюдали при врожденном дефиците в эритроцитах фермента дегидрогеназы — глюкозо-6-фосфата. Развитие апластической анемии у больных при лечении их стрептомицином наблюдали Deucke, Wallace (1958) и др. Стерильная пункция в этих случаях показала гипоплазию костного мозга. Небольшая гипохромная анемия может возникать при лечении больных циклосерином (В. В. Уткин, 1968). Т. С. Хайдаров (1953) отмечал также развитие умеренной анемии у 7 из 14 больных, леченных тиосемикарбазоном.

У больных туберкулезом легких при длительном лечении их противотуберкулезными препаратами I и II ряда в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР, мы не наблюдали значи-

тельных осложнений со стороны красной крови. У 86 из 827 больных отмечено небольшое и кратковременное снижение числа эритроцитов или содержания в них гемоглобина. Это явление было связано в основном с применением циклосерина и протинамида, реже — с назначением других препаратов (табл. 8).

Число эритроцитов снижалось до 3,8—3,3 млн. в 1 мкл, а гемоглобина — до 8,8%, в основном в первые 2 мес лечения. Указанные изменения держались не более 2—3 нед и быстро проходили после кратковременного перерыва в лечении либо после назначения препаратов железа, витаминов В₆ и В₁₂. Изменения красной крови в редких случаях сопровождались головной болью и головокружением, в основном же не отражались на самочувствии больных.

Изменения белой крови при химиотерапии больных туберкулезом проявляются в первую очередь эозинофилией. Общеизвестно, что нарастание числа эозинофилов в периферической крови может указывать на развитие сенсибилизации и является настораживающим фактором при проведении медикаментозного лечения. Эозинофилия чаще развивается у больных с измененной аллергической реактивностью, сопутствующим астматическим бронхитом, вазомоторным ринитом и др. и служит одним из морфологических проявлений аллергизации организма.

Однако степень эозинофилии не может рассматриваться как мера выраженности только аллергического состояния. Она бывает следствием ряда других факторов, в частности, патологического состояния гипофиз-адреналовой системы.

Повышение процента эозинофилов может наблюдаться при лечении больных любым лекарством. Это обуславливается либо общей аллергической настроенностью организма, либо сенсибилизацией его лишь к данному препарату. Более высоких цифр эозинофилия достигает при применении антибиотиков.

По литературным данным, эозинофилия встречается у 40—63% больных, получающих противотуберкулезные препараты (Н. А. Шмелев, 1960; А. Е. Рабухин, 1970; Т. Н. Яценко, И. С. Мечева, 1973, и др.). Меньшее сенсибилизирующее действие препаратов отмечено при введении лекарств в виде ультразвуковых аэрозолей. При такой практике эозинофилия отмечена лишь у 4,5%

Изменения гемограммы при применении туберкулоостатических препаратов

Препарат	Суточная доза (в г) и способ введения препарата	Число больных	Изменения гемограммы							снижение	
			эозинофилия	лимфоцитоз	моноцитоз	лейкопения	лейкоцитоз	числа эритроцитов	содержания гемоглобина		
Производные гидразида	0,45—0,6	703	16(2,3%)	71(10,1%)	15(2,1%)	1(0,14%)	—	27(3,8%)	7(1,0%)		
изоникотиновой кислоты	внутрь										
Стрептомицин	1,0 внутримышечно	502	256(51,9%)	5(1,0%)	51(10,3%)	8(1,6%)	7(1,4%)	10(2,0%)	2(0,4%)		
ПАСК	9,0 внутрь	496	50(10,2%)	42(8,7%)	76(15,4%)	6(1,2%)	6(1,2%)	3(0,6%)	—		
Рифампицин	0,45—0,6 внутрь	56	3(5,2%)	1(1,6%)	3(5,3%)	—	—	2(3,6%)	2(3,6%)		
Этамбутол	25 мг/кг массы										
	внутрь	88	10(11,4%)	2(2,2%)	4(4,4%)	9(10,2%)	1(1,1%)	4(4,4%)	4(4,4%)		
Этионамид	0,75 внутрь	133	3(2,3%)	8(6,2%)	15(10,8%)	—	3(2,3%)	1(0,7%)	1(0,7%)		
Протинамид	0,75 внутрь	64	4(6,2%)	1(1,4%)	4(6,2%)	3(4,7%)	—	10(15,6%)	9(14,0%)		
Циклосерин	0,75 внутрь	188	30(16,4%)	12(7,6%)	25(13,7%)	2(1,0%)	—	15(8,0%)	4(2,1%)		
Канамицин, виоминин	1,0 внутримышечно	124	49(41,1%)	3(2,4%)	9(7,2%)	3(2,4%)	—	2(1,6%)	—		
Паразинамид	1,5 внутрь	97	4(4,0%)	6(7,1%)	11(11,3%)	—	—	—	—		
Этоксил	1,0—2,0 внутрь	148	21(14,2%)	9(6,7%)	31(21,0%)	3(2,0%)	1(0,7%)	6(4,0%)	—		

Тиосемикар- базон	0,1 внутрь	14	—	1 (7,1%)	—	1 (7,1%)	1 (7,1%)
Салютизон	0,1 в виде аэрозоля	12	1 (8,0%)	—	—	—	—
Стрептоми- цин 1,0+ту- базид 0,6+ +ПАСК 9,0	внутривен- но одновре- менно три препарата	149	42 (28,1%)	66 (44,0%)	42 (28,1%)	—	—

больных (Э. П. Доставалова, 1972). При внутривенном введении препаратов I ряда нарастание числа эозинофилов отмечено у 28,1% больных (А. И. Ковязина, В. В. Уткин, 1971).

Улучшение в состоянии больного также может сопровождаться некоторым увеличением числа эозинофилов. Поэтому весьма важно правильно оценивать намечающиеся сдвиги числа эозинофилов.

Эозинофилия до 10% обычно быстро проходит после отмены препаратов. При повторном применении медикамента, вызвавшего ранее эозинофилию, последняя примерно в 50% случаев может возникнуть вновь.

Изучением гемограммы у 827 больных туберкулезом легких (А. И. Ковязина, 1966) было установлено, что в процессе лечения их туберкулоостатическими препаратами чаще всего отмечалось нарастание числа эозинофилов, которое в отдельных случаях доходило до 43% и даже более. Эозинофилия выявлялась в основном в 67% случаев на 1—2-м месяцах лечения, но иногда и в более поздние сроки после начала химиотерапии. Наиболее часто и более высокий уровень эозинофилии отмечен при применении антибиотиков (стрептомицина, канамицина и виомицина). Реже она выявлялась при назначении химиопрепаратов (этоксиды, этамбутола). Крайне редко увеличение числа эозинофилов наблюдалось при применении этионамида, протинамида, рифампицина, пиразинамида, производных ГИНК (см. табл. 8). По-

видимому, они обладают наименьшим сенсibiliзирующим действием на организм.

Эозинофилия изредка не сопровождается клиническими симптомами побочного действия препаратов и может снижаться даже при продолжающемся приеме лекарств. Однако Gordoli, Picht (1957) считают, что высокая эозинофилия — это проявление тяжелых осложнений: аллергического энцефалита, миокардита и других, которые в отдельных случаях даже могут привести к смертельному исходу. Поэтому в таких ситуациях наиболее целесообразна немедленная отмена химиотерапии и назначение десенсибилизирующих средств вплоть до глюкокортикоидных гормонов. Однако все же чаще всего эозинофилия сопровождается другими клиническими симптомами лекарственной аллергии (сыпь, зуд, отек Квинке, одышка и др.), которые должны привлечь внимание врача.

По нашим наблюдениям, эозинофилия примерно у $\frac{1}{3}$ больных держалась в течение 1—2 мес. У $\frac{1}{4}$ больных она исчезла при продолжении химиотерапии теми же комбинациями лекарств. У 82 больных ее удалось снять кратковременным перерывом в лечении либо применением антигистаминных препаратов, а в единичных случаях — назначением кортикостероидных гормонов. Однако 72 больным, несмотря на все принятые меры, туберкулоостатическую терапию пришлось в связи со стойкой эозинофилией прекратить.

В ряде случаев нарастание числа эозинофилов в крови было преходящим и протекало без ухудшения самочувствия больных. В 42,1% случаев эозинофилия в крови сопровождалась клиническими симптомами побочного действия препаратов.

Важно отметить, что у $\frac{2}{3}$ больных эозинофилия предшествовала клиническим проявлениям побочного действия, а у $\frac{1}{3}$ — выявлялась одновременно с ними. Эозинофилии обычно сопутствовали кожно-аллергические и диспепсические явления, иногда головные боли и головокружения. Наиболее выраженные побочные реакции наблюдались, когда число эозинофилов превышало 15%, особенно при сочетании эозинофилии с другими гематологическими сдвигами — моноцитозом, лейкоцитозом, лейкопенией, сдвигом нейтрофилов влево, увеличением широкоплазменных форм лимфоцитов. У единичных больных высокая эозинофилия (до 30%) не сопро-

вождалась ухудшением самочувствия. Но она, как правило, была кратковременной и сопровождалась другими сдвигами в гемограмме.

Одним из гематологических симптомов нарастающей медикаментозной сенсибилизации, наряду с эозинофилией, могут служить также изменения числа базофилов (А. И. Ковязина, 1966). Выраженная базофилопения при наличии симптомов побочной реакции в ответ на применяемые препараты может указывать на ее аллергический характер, который и обуславливает массовую гибель базофильных лейкоцитов. Способность базофилов изменять свои морфологические свойства при реакции антиген — антитело широко используется в медицинской практике для выявления лекарства-аллергена (Schelly, 1962).

Увеличение числа моноцитов, часто наблюдаемое при диссеминации туберкулезного процесса, бывает и при химиотерапии. Нами в процессе химиотерапии отмечено увеличение числа моноцитов, в основном до 10—18%, причем у 43% больных в первые 2 мес лечения. Нарастание числа моноцитов чаще всего отмечалось при применении комбинации стрептомицина, тубазида, ПАСК и этоксида, реже при назначении других препаратов.

Моноцитоз у 41,3% больных сопровождался клиническими проявлениями побочного действия препаратов, в основном диспепсическими, гепатотоксическими и нейротоксическими. В гемограмме одновременно с моноцитозом отмечалась и эозинофилия, указывая на аллергический характер побочных реакций.

В первые месяцы специфического лечения у 26% больных мы наблюдали увеличение числа лимфоцитов, иногда до 50%. Лимфоцитоз связан преимущественно с применением производных ГИНК (в 10,1% случаев), реже других препаратов, чаще в начале лечения, когда специфический процесс еще активен. При этом у $\frac{1}{3}$ больных с лимфоцитозом (преобладанием широкоплазменных форм лимфоцитов) наблюдалось развитие побочного действия препаратов, в основном нейротоксического характера. Поэтому лимфоцитоз нельзя всегда рассматривать как показатель выздоровления.

Что касается числа лейкоцитов, то их изменения в сторону повышения или понижения наблюдаются редко. Лейкопению (от 4000 до 2700 в 1 мкл) мы отметили у

39, а лейкоцитоз (от 11 000 до 20 000 в 1 мкл) — у 18 из 827 больных. Чаще эти изменения имелись при развитии агранулоцитарных реакций.

Сдвиги со стороны тромбоцитов. Достоверного отличия в количестве тромбоцитов у лиц с хорошей и плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов нам выявить не удалось, выявилась достоверная разница в количестве тромбоцитов у больных, обследованных в разных фазах туберкулезного процесса.

На основании анализа литературных материалов можно прийти к заключению, что количественные и качественные изменения тромбоцитов обуславливаются не только в результате воздействия продуктов тканевого распада (Тоh, 1956), но и благодаря высвобождению серотонина и гистамина, которые играют существенную роль в развитии аллергических реакций (А. Д. Адо, 1971).

Имеются сообщения о развитии тромбоцитопенической пурпуры при лечении больных стрептомицином (Rudensky, Fischer, 1951) и рифампицином (Wilsawska-Oglowska, Oniezska, 1973). По-видимому, в этих случаях имело место образование антител против тромбоцитов.

Агранулоцитарные реакции, обусловленные лекарственной терапией, в последние годы наблюдаются чаще. Это связано не только с увеличением потребления лекарств, но и со значительно возросшим контактом населения с химическими веществами, применяемыми в промышленности и в быту. Способствуют возникновению агранулоцитозов инфекционно-аллергические заболевания, к которым отчасти относится и туберкулез. По данным И. П. Зиновьева (1969), агранулоцитарные реакции отмечены у 6 из 7423 больных туберкулезом легких (менее 0,1%), а по данным Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР (А. И. Ковязина, 1970) — у 5 из 700 больных (0,7%).

Судя по представленным сведениям, агранулоцитарные реакции при химиотерапии туберкулеза редки. Однако поскольку они чреваты тяжелыми последствиями, нами проанализированы не только литературные материалы, но также данные Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР Центральной клинической туберкулезной больницы г. Москвы № 1, Узбекского и Молдавского институтов туберкулеза и санатория № 58. В связи с тем что агрануло-

цитарные реакции в основном встречались при применении этоксида, было издано специальное информационное письмо (Э. А. Бабаян и др., 1973).

Несмотря на то что этоксид стал применяться гораздо позже препаратов основного ряда, все же он чаще всего вызывал указанное гематологическое явление (табл. 9). Второе место по частоте агранулоцитарных реакций занял тиацетазон. Реже агранулоцитарные реакции наблюдались при терапии стрептомицином, тубазидом и ПАСК, лишь единичные наблюдения относятся к больным, получавшим циклосерин или этнонамид.

Таблица 9

Агранулоцитарные реакции вследствие применения противотуберкулезных препаратов

Препарат	Начало клинического применения (годы)	Агранулоцитарные реакции	
		всего	с летальным исходом
Этоксид	1959	102	15
Тиацетазон	1946	31	1
Стрептомицин	1944	26	3
Производные			
ГИНК	1952	19	—
ПАСК	1946	7	1
Циклосерин	1955	1	—
Этнонамид	1956	1	—
Препарат четко не выделен		19	—
Всего...		206	20

Там, где при комбинированной химиотерапии четко не удалось определить препарат, вызвавший агранулоцитарную реакцию, оказалось, что у 11 из 19 больных она была обусловлена комбинацией препаратов основного ряда, а у 8 — препаратов I и II ряда. Из препаратов резервного ряда в трех случаях был использован тиацетазон, в двух — этоксид, в одном — протионамид, в одном — канамицин и в одном — рифампицин и этамбутол.

Таким образом, и в лекарственных комбинациях (у 5 из 8 больных) развитие агранулоцитарных реакций, по-видимому, было вызвано введением тиацетазона и этоксида.

Смертельные исходы от агранулоцитарных реакций отмечены у 20 больных. У 15 они были обусловлены лекарственными комбинациями, включающими этоксид, у одного — тиацетазон, у трех — стрептомицин, у одного — ПАСК.

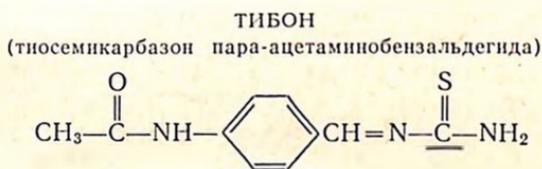
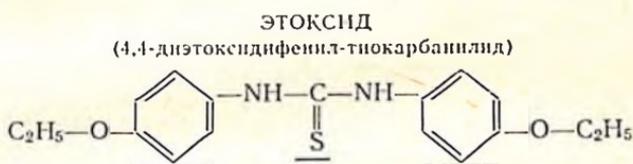
Лейкоцитопения встречается при назначении и других противотуберкулезных препаратов, однако случаев агранулоцитарных реакций при их применении не отмечено.

Чтобы выяснить зависимость частоты агранулоцитарных реакций от количества принятых больными препаратов, нами проанализированы данные о расходе за год тубазид, стрептомицина, ПАСК, этоксида и тибона в 1971—1973 гг. по РСФСР и в трех противотуберкулезных диспансерах г. Москвы. При анализе полученных данных выяснилось, что этоксид назначали больным гораздо реже остальных препаратов и в умеренных суточных дозах (1,0—2,0 г), однако он чаще других препаратов оказывал токсическое влияние на гемопоэз. Исходя из этого при назначении этоксида необходимо соблюдать осторожность. Необходимо не реже одного раза в 10 дней производить анализ крови для того, чтобы уловить первоначальные изменения гемограммы еще до развития клинических симптомов, свидетельствующих о возникшей агранулоцитарной реакции.

Поскольку этоксид большинству больных назначали в сочетании с производными ГИНК, возникает предположение, что в развитии агранулоцитоза может быть повинен не столько этоксид, сколько химический комплекс двух указанных препаратов либо продукты их расщепления. Однако против этой гипотезы свидетельствуют наблюдения большинства авторов. Переносимость производных ГИНК оказалась хорошей до, после и даже на высоте агранулоцитарной реакции (Л. И. Яворковский, Н. И. Магилиф, 1968). Попытка же возобновления терапии этоксидом в ближайшие дни после его отмены вызывала рецидив агранулоцитоза (И. Е. Федорова, 1970).

Медикаментозные агранулоцитозы в значительной мере обусловлены иммуногранулоцитопенией; при этой клинической патологии удалось выделить антилейкоцитарные антитела (С. Мешлин, 1962). Помимо повышенной индивидуальной чувствительности больных к противотуберкулезным препаратам, о чем свидетельствовало по-

явление положительной пробы Шелли, агранулоцитарные реакции могут зависеть и от прямого миелотоксического влияния препарата, обусловленного химической структурой применяемых лекарств. Поэтому агранулоцитарные реакции, как правило, развивались у больных, получавших этоксид и тиацетазон, химическая формула которых включала серу и бензольное кольцо, обуславливающие миелотоксический эффект и других лекарств. Приводим структурную формулу:



При анализе сводных данных выяснилось, что агранулоцитарные реакции у $\frac{2}{3}$ обследованных лиц наблюдались в возрасте 20—40 лет, причем почти при всех основных формах туберкулеза легких, а в отдельных случаях и при внелегочной локализации заболевания (почек, позвоночника, лимфатических узлов и др.), к тому же в фазе как обострения, так и затихания процесса.

Примерно у $\frac{1}{3}$ больных отмечались серьезные сопутствующие заболевания (гепатит, язвенная болезнь желудка, гастрит, сахарный диабет и др.), которые могли благоприятствовать возникновению лейкопении.

Противотуберкулезные препараты назначали в общепринятых разовых и суточных дозах, поэтому агранулоцитарные реакции можно связать скорее всего с индивидуальной повышенной чувствительностью больных к применяемым лекарствам. У большинства из них агранулоцитарные реакции выявлялись в течение первых 2 мес лечения и ни разу не были зарегистрированы после первого приема лекарства.

На первом этапе симптомы агранулоцитарных реакций весьма неопределенны: недомогание, субфебрильная температура, боль в горле, которую очень легко можно отнести за счет катара верхних дыхательных пу-

тей. Если не исследовать гемограмму систематически, по меньшей мере каждые 10 дней, а при присоединении интеркуррентного заболевания немедленно, легко упустить переход «безобидного катара» в агранулоцитоз.

На втором этапе развития агранулоцитарной реакции состояние больных резко ухудшается. Наблюдается подъем температуры до 38—40°C с выраженной интоксикацией, головной болью, адинамией, иногда со спутанностью сознания. У всех больных отмечалась ангина, у 38 — выявились характерные язвенно-некротические изменения полости рта и носоглотки. У 11 больных развилась пневмония, у 5 — интоксикационный гепатит. Следует отметить, что указанная эволюция клинических симптомов при агранулоцитарных реакциях происходит очень быстро, в течение нескольких дней.

Характер изменений гемограммы сводится к значительной лейкопении (менее 3000 в 1 мкл) с резким снижением числа гранулоцитов, в первую очередь нейтрофилов, вплоть до полного их исчезновения. Это ведет к значительному снижению устойчивости организма в микрофлоре, которая в обычных условиях, находясь в различных органах, особенно в кишечнике, является не просто безвредной, но и приносит явную пользу организму благодаря своей ферментативной и витаминообразовательной функциям. При агранулоцитозе, помимо снижения числа лейкоцитов, происходит их качественная трансформация (уменьшается содержание гликогена, РНК, пероксидазы, цитохромоксидазы), что отражается на их двигательной активности и их способности к фагоцитозу (Н. М. Грачева, 1974).

Гранулоцитопения у всех больных протекала с относительным лимфоцитозом, появлением ретикулярных клеток и заметным увеличением процента моноцитов. Среди сохраняющегося небольшого числа гранулоцитов нередко преобладали эозинофилы. Во всех случаях была резко повышена СОЭ (рис. 12). У 13 больных в разгар агранулоцитарной реакции в гемограмме определялись плазматические клетки.

Тяжесть агранулоцитарной реакции и прогноз состояния больного в значительной мере определяются степенью выраженности гематологических изменений. Падение числа лейкоцитов ниже 1000 в 1 мкл и полное исчезновение нейтрофилов обычно наблюдались в случаях со смертельным исходом.

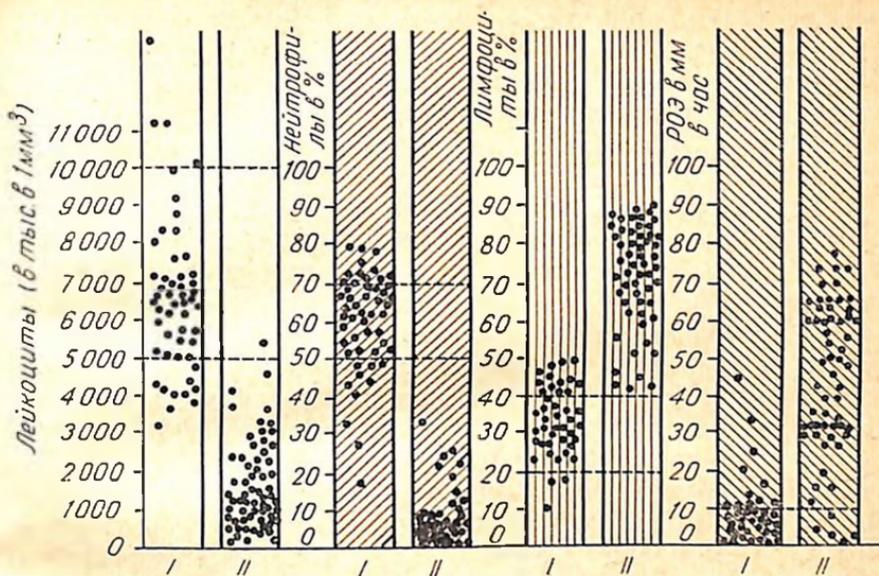


Рис. 12. Изменения гемограммы при развитии агранулоцитарных реакций.

I -- до реакции; II — на высоте реакции. Пунктиром обозначена граница нормы.

Агранулоцитарные реакции в ряде случаев сопровождались также появлением анемии и заметным снижением числа тромбоцитов. Одновременное угнетение эритро-, лейко- и тромбоцитопоза было подтверждено параллельным исследованием гемограммы и пунктатов костного мозга.

Третий этап — выздоровление после перенесенной агранулоцитарной реакции. Он характеризуется появлением лейкоцитоза, который иногда достигает 15 000—25 000 в 1 мкл, с преобладанием числа нейтрофилов и сдвигом их влево. Это следует иметь в виду, чтобы ошибочно не ставить диагноз лейкемоидной реакции.

Своевременная отмена противотуберкулезных препаратов, применение глюкокортикоидных гормонов (в основном преднизолона, по 20—50 мг в сутки) с последующим снижением их дозы, назначение на 6—10 дней антибиотиков широкого спектра действия со сменой их в зависимости от характера лекарственной чувствительности: витаминов группы В (рибофлавин, пиридоксин, никотинамид, по 50 мг в сутки, а также витамин В₁₂, по 200—400 мкг), переливание лейкоцитарной и эритроцитарной

массы в большинстве случаев приводят к устранению этого грозного гематологического осложнения. Ремиссия агранулоцитарной реакции наступает не сразу. Нормализация гематологических показателей отмечается чаще всего на 3—4-й неделе проведения указанного корригирующего лечения.

Таким образом, несмотря на то что агранулоцитарные реакции при химиотерапии туберкулеза встречаются редко, о них следует помнить врачам-фтизиатрам. Во-первых, потому, что диагностика этих реакций сложна не только в продромальном периоде, но и на высоте развития реакции. Во-вторых, потому, что при них требуется неотложное лечение под наблюдением гематолога. В-третьих, чтобы применять элементарные меры профилактики агранулоцитарных реакций. Для этого необходимо хорошо знать анамнез больного, внимательно относиться ко всякого рода сопутствующим заболеваниям, а самое главное, систематически, раз в 10 дней производить анализ крови, независимо от того, лечится ли больной в больнице, санатории или на дому.

В целом следует констатировать, что туберкулезу присущи весьма разнообразные сдвиги в периферической картине крови, обусловленные как основным процессом, так и применением противотуберкулезных препаратов. Вместе с тем возможно полное отсутствие патологических отклонений в гемограмме при наличии активного специфического процесса или выраженных побочных реакций, чаще токсического характера. Изменения со стороны гемограммы ни в коей мере не могут рассматриваться в отрыве от других клинико-рентгенологических показателей, тем более, что в ряде случаев они помогают заподозрить надвигающееся грозное осложнение лекарственной терапии. При этом чаще всего отмечается быстрое нарастание эозинофилии, лейко- и нейтропении, моноцитоза и других сдвигов. В таких случаях необходим систематический контроль за состоянием периферической крови, чтобы разумным назначением корригирующих средств или временным перерывом в лечении предотвратить тяжелые, иногда необратимые, гематологические осложнения, связанные со специфической химиотерапией.

Обобщая материалы по лабораторным методам исследования, мы хотим отметить следующее. В данной главе проанализированы результаты внутрикожных

проб на введение противотуберкулезных препаратов, серологических тестов и показатели гемограммы. Однако существенное значение имеет также контроль за результатами анализа мочи, функциональными пробами печени и рядом других лабораторных проб. Чтобы не дублировать в монографии материалов, данные о патологических сдвигах анализов мочи и функциональных проб печени, мы поместили в главу IV при описании влияния химиотерапии на функциональное состояние почек и печени. Главу III мы посвятили результатам исследования обмена витаминов у больных туберкулезом, поскольку побочные реакции в значительной мере обуславливаются также гипо- и дисвитаминозом и коррелируются именно назначением витаминов.

Врачу-фтизиатру необходимо помнить, что без исходных лабораторных данных нельзя начинать химиотерапию, так как возможны отклонения, при которых нельзя сразу назначать медикаментозное лечение. При выявлении этих нарушений они могут быть неправильно приписаны токсическому влиянию противотуберкулезных препаратов, что может повлечь за собой отмену больному терапии без всякого основания.

МИКРОФЛОРА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА
И ОБМЕН ВИТАМИНОВ

Нередко у больных туберкулезом вследствие неправильной химиотерапии возникают нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Чаще всего это связано с применением этноамида и ПАСК, реже — этоксида и других препаратов. В ряде случаев расстройства носят преходящий характер. Между тем значительное число больных с хроническим деструктивным туберкулезом легких плохо справляется с возникшей дисфункцией желудочно-кишечного тракта. Это побудило обратить внимание на функцию органов пищеварения, а также на состояние микрофлоры кишечника при длительной комбинированной химиотерапии туберкулеза. К настоящему времени накоплены достоверные материалы о развитии дисбактериоза кишечника у больных при лечении их антибактериальными препаратами (Л. Г. Перетц, 1956; Ф. Л. Вильшанская, 1970; А. Ф. Билибин, 1972; Н. М. Грачева, 1973; Исто, 1972, и др.).

В Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР Г. С. Ключкова (1966) наблюдала за 62 больными туберкулезом легких. Большинство из них было в возрасте от 30 до 50 лет. Больных обследовали при поступлении в клинику и ежемесячно в процессе химиотерапии. Наряду с характером течения туберкулезного процесса нас интересовали состояние функции органов пищеварения, диспепсические явления, причем не только выраженные расстройства функции кишечника (рвота, понос, метеоризм, боли в животе), но и ухудшение аппетита, возникновение чувства тяжести в подложечной области, тошнота. Одновременно изучали функциональные пробы (содержание билирубина, аминофераз в крови, тимоловая проба).

Качественный и количественный состав аэробной микрофлоры кишечника устанавливался в соответствии с методическими указаниями, составленными Р. В. Эпштейн-Литвак и Ф. Л. Вильшанской (1969). Посев свежих

испражнений производили на ряде питательных сред, элективных для патогенных энтеробактерий — шигелл и сальмонелл, а также на дифференциальных средах для определения условно патогенных микробов — кишечной палочки, лактозонегативных эшерихий, гемолитических форм (палочковидных и кокковых, палочки протей, грибов рода кандиды и др.).

Больные первой группы (42) поступили в клинику вскоре после выявления у них туберкулезного процесса, а больные второй группы (20) страдали туберкулезом длительное время. Больных первой группы лечили стрептомицином, тубазидом и ПАСК, а больных второй группы — этионамидом, этоксином, циклосерином, пиразинамидом, канамицином, виомицином в различных сочетаниях, в комбинации с тубазидом.

В течение первого месяца химиотерапии у большинства больных первой группы наметились положительные клинико-рентгенологические сдвиги и к 5—6 мес лечения процесс потерял активность. К 9—12 мес лечения больные были выписаны из клиники со значительным улучшением.

Состояние больных второй группы в первые месяцы лечения улучшилось умеренно. Уменьшились интенсивность кашля и количество отделяемой мокроты, нормализовались температура и аппетит. Тем не менее существенных сдвигов в рентгенологической картине не произошло. Лишь спустя 5—6 мес у 11 из 20 больных наступило рассасывание свежих очагов и инфильтративных изменений, у 6 — заметных сдвигов не произошло; у 3 — наблюдалось прогрессирование заболевания.

Нарушение функции органов пищеварения и диспепсические явления на 1-м месяце лечения отмечены у большинства больных второй группы (у 12 из 20 больных, тогда как у первой группы больных они выявились лишь у 6 из 42 больных).

Через 2—4 мес химиотерапии более чем у половины больных первой группы появились диспепсические явления, наступившие в основном в связи с приемом ПАСК. У большинства больных они были нестойкими и проходили после снижения суточной дозы лекарств или отмены их на несколько дней, а у 6 — при смене препарата. В последующие месяцы функция кишечника у всех больных первой группы, за исключением трех, нормализовалась.

Иная картина наблюдалась у больных второй группы. Нарушения функции органов пищеварения выявились у 75% больных в первый же месяц. Они возникали или усугублялись при приеме этионамида, этоксида и пиразинамида, отличались стойкостью. Особенно выраженными они были на 2—4-м месяцах химиотерапии.

Дисбактериоз в течение первого месяца лечения отмечался у большинства больных обеих групп. Он характеризовался пестротой микробного пейзажа. Ассоциация условно патогенных микробов, гемолизирующих палочковидных и кокковых форм, лактозонегативных эшерихий, палочки протей и грибов рода кандиды отмечена у 29,2% обследованных лиц. Кокковая микрофлора преобладала у 16,4% больных. Резкое снижение количества кишечных палочек (менее 1 млн.) выявилось у 7,2% лиц. В последующие месяцы лечения состав микрофлоры кишечника продолжал ухудшаться. Через 2—4 мес дисбактериоз сохранялся. При этом преобладала ассоциация условно патогенных (у 47,8% больных) и кокковых микробов (у 41,7% больных). К концу курса химиотерапии в клинике кишечная микрофлора у них оставалась нарушенной.

Установленные нарушения функции органов пищеварения и микрофлоры кишечника, возникающие на фоне регрессии туберкулезного процесса, дают основание полагать, что их возникновение связано с побочным действием противотуберкулезных препаратов.

Генез указанных нарушений различен. Диспепсические расстройства могут быть обусловлены местным раздражающим (токсическим) либо алергизирующим действием лекарств на слизистую оболочку кишечника.

Дисбактериоз в основном — следствие влияния антибиотиков (стрептомицина, циклосерина, канамицина, виомицина и рифампицина) на кишечную микрофлору. Однако нельзя исключить действия и других специфических химиопрепаратов.

За последние 2 десятилетия появилось большое количество работ, посвященных обмену витаминов при туберкулезе. Установлено, что туберкулоостатические препараты, даже вне зависимости от характера течения локального процесса, способны оказывать в ряде случаев отрицательное влияние на обмен витаминов. Одновременно возникли и другие вопросы, требующие изучения.

Исследуя влияние отдельных туберкулостатических препаратов на витаминный обмен, важно было выяснить время возникновения, степень и характер витаминных расстройств. Чрезвычайно актуальным являлось определение сдвигов со стороны лабораторных показателей обмена витаминов, которые отражают клинические проявления витаминной недостаточности. Наконец, необходимо выяснить генез их.

В нашем клинико-экспериментальном исследовании, ставившем все эти цели, изучался обмен наиболее широко используемых в клинике туберкулеза витаминов группы В (пиридоксин, тиамин, никотиновая кислота, инозит). Используя метод параллельного определения указанных витаминов у 170 больных туберкулезом легких в условиях длительной комбинированной химиотерапии в цельной крови, плазме, а также в ее клеточных элементах, мы имели возможность выявить не только степень гиповитаминоза, но и характер развития витаминной недостаточности. Содержание витаминов в крови определяли чувствительным микробиологическим микрометодом, предложенным Е. Н. Одинцовой (1958), с помощью индикаторных дрожжевых культур.

У отдельных групп больных изучали функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и состав микрофлоры толстого кишечника одновременно с определением показателей обмена витаминов. Эти исследования были необходимы в связи с появлением данных о девитаминизирующем действии антибактериальных препаратов: возник вопрос, результат ли это нарушения всасывания витаминов из кишечника или изменений микрофлоры желудочно-кишечного тракта, участвующий в синтезе ряда витаминов.

Эксперимент, поставленный на 80 кроликах, позволил изучить влияние противотуберкулезных препаратов на утилизацию свободных витаминов и их связанных активно действующих форм, а также выяснить взаимосвязь между нарушением обмена витаминов, уровнем концентрации химиопрепаратов в крови и теми реакциями, которые возникают в организме в ответ на введение химиопрепаратов.

Для суждения о пределах сезонных колебаний содержания отдельных витаминов группы В в крови обследовано 65 здоровых лиц (30 мужчин и 35 женщин) в возрасте 20—40 лет. При этом установлено, что в крови

основная часть витаминов находится в форменных элементах крови, а уровень их отличается относительным постоянством. В плазме крови содержится незначительное количество витаминов, причем индивидуальные колебания их у отдельных лиц значительны (табл. 10).

Таблица 10

Содержание четырех витаминов группы В в крови здоровых людей (в абсолютных величинах)

Витамин	Число обследованных лиц	Количество витамина, в мкг на 1 мл крови, $M \pm m$		
		в клетках крови	в плазме	в цельной крови
Пиридоксин	51	$0,01 \pm 0,004$	$0,02 \pm 0,0003$	$0,012 \pm 0,005$
Тиамин	51	$0,23 \pm 0,006$	$0,03 \pm 0,004$	$0,26 \pm 0,006$
Инозит	65	$172 \pm 2,7$	16 ± 2	$188 \pm 3,8$
Никотиновая кислота	42	$6,98 \pm 0,21$	$0,29 \pm 0,05$	$7,25 \pm 0,24$

Данные, характеризующие больных, сопоставлялись с материалами обследования здоровых лиц в те же сроки и выражались в процентах к норме сезона, принятой за 100% (табл. 11).

Чтобы определить влияние длительной химиотерапии на обмен витаминов, мы прежде всего выяснили влияние самого туберкулезного процесса на витаминный обмен (см. табл. 11), а затем уже оценили характер действия туберкулостатической терапии при эффективном и неэффективном лечении с учетом переносимости противотуберкулезных препаратов (табл. 12).

Пиридоксин. Большое количество исследований посвящено обмену пиридоксина. Основаниями для этого послужили данные о структурном сходстве производных изоникотиновой кислоты с пиридоксином. Было установлено, что туберкулез легких обуславливает нарушение обмена пиридоксина. Степень дефицита витамина В₆, по данным большинства авторов, определяется распространенностью процесса и выраженностью туберкулезной интоксикации.

В Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР М. А. Крашенинникова (1972), наблюдая 80 больных с активным туберкулезом легких, констатировала, что туберкулезному процессу сопутст-

Таблица 11

Показатели обмена четырех витаминов группы В у здоровых лиц и лиц, больных туберкулезом легких (сравнительные данные в процентах к норме)

Витамин	Обследованные группы	Средний уровень содержания витаминов в крови					
		в клетках крови		в плазме		в цельной крови	
		M±m	P	M±m	P	M±m	P
Пиридоксин	Здоровые Больные	100±4	P<0,02	100±15	P>0,1	100±4	P<0,02
		86±3,3		91±10,5		88±3,1	
Тиамин	Здоровые Больные	100±2,6	P<0,05	100±13	P>0,1	100±2,3	P<0,01
		92±2,7		90±0,1		90±2,4	
Инозит	Здоровые Больные	100±1,6	P<0,01	100±12,5	P<0,01	100±3,8	P<0,05
		86,1±2,6		157±21		92±1,8	
Никотиновая кислота	Здоровые Больные	100±3	—	100±17	P>0,1	100±3,3	—
		102±3,3		62		100±3	

Показатели обмена четырех витаминов группы В у больных туберкулезом в зависимости от фазы и длительности заболевания (в процентах к норме)

фаза заболевания	Средний уровень содержания витаминов в крови												
	пиридоксин						тиамин						
	в клетках крови		в плазме		в цельной крови		в клетках крови		в плазме		в цельной крови		
	M±m	P	M±m	P	M±m	P	M±m	P	M±m	P	M±m	P	
Затухание	Меньше года	99±3	—	92±15	>0,1	99±4	—	95±3,7	>0,1	82±12	>0,1	94±3,2	>0,1
	Больше года	82±12	>0,1	65±17	>0,1	79±9	<0,05	92±3,7	>0,1	131±30	>0,1	97±3,7	>0,1
Обострение	Меньше года	84±8,2	>0,05	117±50	>0,1	89±9	>0,1	91±6	>0,1	74±28	>0,1	89±4,5	<0,02
	Больше года	76±6	<0,05	120±25	>0,1	84±4	<0,05	105±4,9	>0,1	84±17	>0,1	101±4	—
Бурное прогрессирование	Меньше года	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Больше года	70±9,8	<0,01	25±18	>0,01	61±6	<0,01	65±8	<0,01	76±24	>0,1	66±6,9	<0,01

Инозит

Никотиновая кислота

Затухание	Меньше года	94±3,2	>0,05	90±24	>0,1	93±2	>0,05	96±3,7	>0,1	105±11	>0,1	96±4	>0,1
	Больше года	101±5,6	>0,1	94±44	<0,1	100±6,6	—	100±2,9	—	54±16	>0,1	99±3,3	—

Обострение	Меньше го- да	$74 \pm 4,4 < 0,01$	$335 \pm 68 < 0,01$	$95 \pm 6 > 0,1$	$102 \pm 3,0$	—	$62 \pm 15 > 0,1$	$100 \pm 2,7$	—
	Больше года	$91 \pm 5,2 > 0,1$	$138 \pm 23 > 0,1$	$94 \pm 4,5 > 0,1$	$106 \pm 3,9 > 0,1$	Следы	—	$96 \pm 2,8$	$> 0,05$
Бурное про- грессирова- ние	Меньше го- да	—	—	—	—	—	—	—	—
	Больше года	$69 \pm 6,6 < 0,01$	$217 \pm 47 < 0,02$	$65 \pm 7,8 < 0,01$	$89 \pm 6,0 < 0,05$	—	$130 \pm 16 > 0,1$	89 ± 4	$< 0,02$

вуют статистически достоверные нарушения ($P < 0,01$) обмена пиридоксина, носящие двойкий характер. Это гиповитаминоз, обусловленный дефицитом пиридоксина в организме (он выявляется абсолютным уменьшением содержания витамина в цельной крови), и одновременно «дисвитаминоз», связанный с расстройством внутриклеточной утилизации пиридоксина. Об этом свидетельствует снижение уровня пиридоксина в клетках крови при нормальном его количестве в плазме.

Подробный анализ материала показал, что, если заболевание протекает благоприятно, обмен пиридоксина, как правило, нормализуется. В острой фазе процесса у больных с малым сроком заболевания обмен пиридоксина также не нарушается. Однако у длительно болеющих, среди которых преобладают лица с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, при обострении процесса появляются расстройства внутриклеточной утилизации пиридоксина и его дефицит (см. табл. 12). При сопоставлении данных о больных в фазе обострения и затихания процесса с данными о больных с прогрессирующим течением туберкулеза выявляется характерная разница в показателях обмена пиридоксина. Наиболее резко нарушенным он оказался у тяжелой группы больных.

Зависимость выраженности нарушений в обмене пиридоксина от фазы процесса, длительности и тяжести заболевания в значительной степени объясняется тем, что снабжение организма пириоксином происходит в основном за счет выработки его микрофлорой кишечника (П. И. Шилов, Г. Н. Яковлев, 1973). При хроническом течении туберкулезного процесса

длительное воздействие специфической интоксикации, усугубляемое бактерицидным действием противотуберкулезных препаратов на кишечную микрофлору, приводит к дисбактериозу (Г. С. Клочкова, 1956) и, как следствие, к изменению обмена витамина В₆.

Общеизвестно, что производные ГИНК вызывают нарушения пиридоксинного обмена (Э. С. Степанян и др., 1964; Р. А. Кручакова, 1968; В. Д. Гольдштейн, 1971). В настоящее время имеются различные точки зрения на механизм угнетающего действия производных ГИНК на фосфопиридоксальные ферменты. Одна из них акцентирует конкурентный антагонизм между витамином В₆ и изониазидом в их отношении к апоферменту (Е. В. Сидорова, 1959; Lichstein e. a., 1955). Предполагается, что производные изоникотиновой кислоты вытесняют витамин из его соединения с белком, в связи с чем ферментные системы теряют свою активность. Об этом свидетельствуют исследования Georgesei (1965), который установил, что при лечении производными ГИНК с мочой наряду с другими дериватами витамина В₆ выделяется большое количество пиридоксальфосфата. Вторая точка зрения, выдвинутая Biehl, Vilter (1954), рассматривает инактивацию пиридоксальных ферментов производными ГИНК, как результат взаимодействия между пиридоксином и химиопрепаратом, образующего комплексное соединение пиридоксальизоникотинил-гидразон. Происходит, с одной стороны, инактивация ферментных систем вследствие недостатка витамина В₆, с другой — образование значительного количества легко гидролизующих дериватов витамина В₆, способных выделяться с мочой. Клинические и экспериментальные материалы, свидетельствуя о повышенном выделении пиридоксала и пиридоксина с мочой, подтверждают такие выводы (Ф. А. Кручакова, 1968; Biehl, Vilter, 1954).

Проведенные нами клинико-экспериментальные исследования (М. А. Крашенинникова, 1972; Н. А. Шмелев и др., 1974) позволили предположить, что инактивация пиридоксина производными изоникотиновой кислоты происходит как в связи с указанным конкурентным антагонизмом, так и на основе химического взаимодействия со свободным пиридоксином.

Детальное изучение влияния тубазида на обмен пиридоксина проведено нами в эксперименте на 56 кроликах, которые были разбиты на четыре группы. Первую груп-

пу кроликов заразили туберкулезом внутривенно вирулентной культурой Bov-8 в дозе 0,0001 мг. Через 2 мес после заражения, когда у животных развился распространенный туберкулезный процесс, им назначали тубазид в дозе 15 мг/кг массы. Непрерывная продолжительность лечения тубазидом равнялась 10 мес. Одновременно с зараженными кроликами тубазид получала вторая группа здоровых животных в той же дозе. Третья контрольная группа здоровых кроликов тубазид не получала.

Витамины определялись в клетках крови, плазме, цельной крови и в печени. Одновременно исследовали концентрацию активного тубазид в крови методом серийных разведений.

У зараженных туберкулезом кроликов через месяц после лечения тубазидом было выявлено нарушение внутриклеточной утилизации пиридоксина. При этом концентрация активного тубазид в крови равнялась 3,9 мкг/мл при средней норме 2,3 мкг/мл. При продолжении лечения (3—4 мес) в случае благоприятной динамики туберкулезного процесса расстройство утилизации свободного пиридоксина становилось более значительным и появлялся дефицит витамина. Одновременно повышалась концентрация тубазид в крови, которая достигала 5,3 мкг/мл. К 6—7 мес непрерывного лечения при дальнейшей положительной динамике туберкулезного процесса обмен пиридоксина приходил к норме, чему соответствовал также нормальный уровень его в печени. Однако в этот период наблюдалось снижение концентрации тубазид в крови до 3,2 мкг/мл. К 10-му месяцу лечения тубазидом вновь выявлялись нарушения пиридоксинического обмена: расстройство утилизации и дефицит витамина В₆. Снизилось также содержание пиридоксина в печени. Это совпадало с новым нарастанием уровня тубазид в крови до 6,0 мкг/мл (табл. 13).

Нарушения обмена пиридоксина развились у экспериментальных животных, как было отмечено, при положительной динамике заболевания. Этот факт дает право утверждать, что в данном случае нарушения вызваны действием тубазид. Это подтверждается также сведениями об аналогичных нарушениях обмена витамина В₆ у здоровых кроликов, получавших тубазид.

Таким образом, тубазид вызывает волнообразные нарушения обмена пиридоксина в связи с расстройством

Содержание четырех витаминов группы В в крови зараженных туберкулезом кроликов, леченных тубаэтидом в течение 10 мес (в процентах к норме)

Витамин	Срок наблюдения (в месяцах)											
	1			3-4			5-7			10		
	в клет- ках крови M±m	в цель- ной крови M±m	в клет- ках крови M±m	в плаз- ме M±m	в цель- ной крови M±m	в клет- ках крови M±m	в плаз- ме M±m	в цель- ной крови M±m	в клет- ках крови M±m	в плаз- ме M±m	в цель- ной крови M±m	в пе- чени M±m
Пиридоксин Р	80±4,8 <0,01	165±28 <0,05	57±5,4 <0,01	51±14 <0,02	56±3,6 <0,01	91±3,6 >0,1	94±24 >0,1	92±5,6 >0,1	65±6,9 <0,01	66±10 <0,01	63±7,3 <0,01	86±4 <0,05
Тиамин Р	83±3,9 <0,01	76±15 >0,1	50±4 <0,01	83±20 >0,1	57±2 <0,01	93±3,9 >0,1	112±18 >0,1	95±2,5 >0,1	113±4,6 >0,05	63±18 >0,1	110±4,8 >0,1	75±4,0 <0,05
Никотиновая кислота Р	112±6 —	64±21 —	98±5,5 —	242±54 <0,01	— —	96±2,3 —	17±8 <0,01	— —	92±4,5 —	69±22 >0,1	— —	89±3,6 <0,05
Инозит Р	99±5,7 >0,1	116±28 >0,1	63±4,8 >0,01	132±29 <0,1	66±2,7 <0,01	89±1,9 >0,01	68±6,1 >0,1	86±3,3 >0,01	90±8 >0,1	81±33 >0,1	88±6,7 >0,1	48±3,4 >0,01
Концентрация активного тубаэтида в крови, мкг/мл	—	3,9	—	5,3	—	—	3,2	—	—	6,0	—	—

1 Р — достоверность различия с данными здоровых лиц.

внутриклеточной утилизации витамина и его дефицитом. Эти нарушения становятся наиболее выраженными через 3—4 мес после приема лекарства и тесно связаны с повышением уровня активного тубазида в крови. По-видимому, в результате интермедиярных нарушений, вызванных назначением тубазида, расстраивается внутриклеточная утилизация витамина, а свободный пиридоксин накапливается в плазме. В периоды резкого увеличения концентрации активного тубазида в крови свободный пиридоксин взаимодействует с тубазидом, в результате чего общее количество его уменьшается и развивается дефицит витамина В₆ в организме.

Экспериментальные исследования помогли дать истолкование клиническим наблюдениям, полученным у больных.

Динамические наблюдения показали, что у вновь выявленных больных с малыми сроками заболевания при длительном лечении препаратами I ряда (стрептомицин, тубазид, ПАСК) нарушается обмен пиридоксина (табл. 14). Нарушения обмена витамина В₆ появляются через 2—4 мес лечения даже на фоне положительных клинко-рентгенологических сдвигов и носят двоякий характер. Гиповитаминоз, обусловленный дефицитом пиридоксина в организме, выявляется как абсолютное уменьшение его в цельной крови и «дисвитаминоз», связанный с расстройством внутриклеточной утилизации пиридоксина. Об этом свидетельствует снижение уровня пиридоксина в клетках крови при нормальном содержании его в плазме.

В последующие месяцы обмен пиридоксина частично нормализуется. Так, к 5—7 мес лечения уменьшаются нарушения, относящиеся к расстройству внутриклеточной утилизации пиридоксина. На это указывает повышение содержания витаминов В₆ в клетках крови с одновременным понижением его в плазме. Однако общее содержание витамина В₆ в цельной крови остается низким, свидетельствуя о сохраняющемся дефиците пиридоксина (см. табл. 14).

У больных с хроническими формами туберкулеза, леченных тубазидом в сочетании с препаратами II ряда, возникают аналогичные нарушения обмена пиридоксина в те же сроки на фоне медленной, но положительной динамики туберкулезного процесса. Эти нарушения носят примерно такой же характер, как и описанные.

Показатели обмена витаминов группы В у больных туберкулезом легких при комбинированном лечении препаратами I ряда (в процентах к норме)

Витамин	Срок химиотерапии (в месяцах)											
	1			2-4			5-7					
	в клетках крови M±m	в плазме M±m	в цельной крови M±m	в клетках крови M±m	в плазме M±m	в цельной крови M±m	в клетках крови M±m	в плазме M±m	в цельной крови M±m	в клетках крови M±m	в плазме M±m	в цельной крови M±m
Пиридоксин	80±17,9	65±33	78±19	64±3,5	126±20	76±3,9	77±3,8	74±24	77±5,3			
P ¹	>0,1	<0,1	>0,1	<0,01	>0,1	<0,01	<0,01	>0,1	<0,01			<0,01
Тиамин	95±3,4	80±5,8	93±26	78±2,7	84±11	79±2,4	96±3,1	43±10	90±3,0			
P	>0,1	>0,1	<0,05	<0,01	>0,1	<0,01	—	<0,01	<0,02			
Инозит	97±2,3	99±18	92±2,2	72±3,9	203±10,4	83±2,6	98±1,9	63±17,7	94±1,9			
P	>0,1	—	>0,1	<0,01	<0,01	<0,05	>0,1	>0,1	<0,05			
Никотиновая кислота	101±2	88±16	—	100±2	65±16	—	99±2	121±20	—			
P	—	>0,1	—	—	>0,1	—	—	>0,1	—			

¹ P — достоверность различия с данными здоровых лиц.

К концу наблюдения, перед выпиской больных из клиники, нарушения, связанные с расстройством внутриклеточной утилизации пиридоксина, не определяются, тогда как дефицит витамина остается прежним (в статистически достоверных цифрах $P < 0,05$; табл. 15).

Факт нарушения обмена пиридоксина у большинства больных при затихании туберкулезного процесса свидетельствует, что их возникновение связано с побочным действием противотуберкулезных препаратов.

Однотипный характер нарушений обмена пиридоксина у больных обеих групп позволяет предположить, что основным из препаратов, вызывающим эти нарушения, является тубазид.

Сопоставляя данные клинических наблюдений и эксперимента, мы установили, что тубазид вызывает у больных туберкулезом волнообразные нарушения обмена пиридоксина, в основе которых лежат расстройство утилизации витамина и его дефицит. Эти нарушения наиболее выражены через 2—4 мес лечения, но впоследствии к 5—7 мес химиотерапии нормализуются. Они тесно связаны с повышением уровня активного тубазида в крови.

Что касается стойкого дефицита пиридоксина у больных к концу курса химиотерапии в клинике, то, по всей видимости, его нужно считать следствием действия стрептомицина или препаратов II ряда.

В связи с тем что у больных туберкулезом в процессе их лечения может расстраиваться функция кишечника и в ряде случаев (у нас в 89,6%) наблюдаться дисбактериоз, можно с большой уверенностью считать, что стрептомицин, а также отдельные препараты II ряда оказывают угнетающее действие на микрофлору желудочно-кишечного тракта, способствуя тем самым сокращению поступления пиридоксина в организм.

Мы сопоставили показатели обмена пиридоксина у обследованных больных с состоянием желудочно-кишечного тракта и микрофлоры толстой кишки. При этом установлено, что изменения в содержании пиридоксина на протяжении всего периода обследования не были связаны с диспепсическими явлениями. В то же время выявилась четкая взаимосвязь между содержанием пиридоксина в крови и составом микрофлоры толстого кишечника. На всех сроках наблюдения дефицит пиридоксина сочетался с дисбактериозом кишечника. У больных же с ненарушенной микрофлорой кишечника среднее со-

Таблица 15

Показатели обмена витаминов группы В у больных туберкулезом легких при лечении тубазидом в комбинации с препаратами II ряда (в процентах к норме)

Витамины	Срок химиотерапии (в месяцах)								
	1			2-4			5-7		
	в клетках крови M±m	в плазме M±m	в цельной крови M±m	в клетках крови M±m	в плазме M±m	в цельной крови M±m	в клетках крови M±m	в плазме M±m	в цельной крови M±m
Пиридоксин	83±8	130±30	90±4,6	60±4,2	100±25	68±61	79±11,5	Следы	66±10,6
P ¹	>0,05	>0,1	>0,01	<0,01	—	<0,01	>0,1	—	<0,01
Тиамин	105±5	51±16	98±3,3	69±3,8	33±10,6	65±3,6	94±4,3	83±20	92±3,8
P	>0,1	<0,01	>0,1	<0,01	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1	>0,05
Инозит	97±3,5	82±38	96±2,9	75±6,6	114±43	81±5,5	90±4,4	119±34	93±3,8
P	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1	<0,01	<0,05	>0,1	>0,1
Никотиновая кислота	96±3,7	73±14	96±3,6	98±2,8	45±16,6	91±5,3	97±4,3	32±14	96±3,8
P	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,01	>0,1

¹ P — достоверность различия с данными здоровых лиц.

Таблица 16

Содержание пиридоксина в крови, состояние желудочно-кишечного тракта и микрофлоры толстого кишечника у больных туберкулезом легких в процессе лечения (в процентах к норме)

Месяц лечения	Состояние желудочно-кишечного тракта						Состояние микрофлоры толстого кишечника					
	нормальное			диспепсические явления			нормальное			дисбактериоз		
	число больных	содержание пиридоксина		число больных	содержание пиридоксина		число больных	содержание пиридоксина		число больных	содержание пиридоксина	
		M±m	P ¹		M±m	P		M±m	P		M±m	P
1	17	94±5,0	>0,1	5	102±4	—	10	106±6	<0,1	12	87±4	<0,05
2-4	5	64±5	<0,01	17	73±5	<0,01	2	91	—	20	69±4	<0,01
5-7	13	63±7	<0,01	4	60±12	<0,01	2	95	—	15	61,9	<0,01

¹ P — достоверность различия с данными здоровых лиц.

держание пиридоксина в крови оказалось нормальным (табл. 16).

Поскольку у обследованных нами больных наряду с качественными изменениями состава микрофлоры наблюдалось значительное снижение числа единиц кишечной палочки, мы сочли целесообразным сопоставить данные о содержании пиридоксина в крови с результатами определения количества кишечной палочки в фекалиях больных (61 исследование).

Из табл. 16 видно, что при дисбактериозе с нормальным количеством кишечной палочки в фекалиях (300 млн/г и более) общее содержание пиридоксина в крови остается нормальным. При снижении же количества кишечной палочки содержание пиридоксина в крови уменьшается не только в связи с нарушением общего биоценоза, но при нормальном состоянии остальной микрофлоры толстого кишечника. Следовательно, дефицит пиридоксина связан с уменьшением числа кишечной палочки в фекалиях (табл. 17).

Следует отметить, что на пиридоксिनую обеспеченность организма по-разному влияют аналоги тубазида в зависимости от условий их фармакокинетики в организме.

Проведенные Э. С. Степаняном и М. С. Бояршиновой (1964) исследования сравнительного действия фтивазида, тубазида и метазида на обмен витамина В₆ у 210 больных туберкулезом легких в течение 4—8-месячной химиотерапии установили следующее. Эффективная терапия фтивазидом, как правило, сопровождалась повышением уровня выделения 4-пиридоксиновой кислоты в моче, т. е. устранением гиповитаминоза В₆, вследствие устранения туберкулезной интоксикации. Лечение же больных тубазидом заметно, а метазидом более умеренно снижало выделение 4-пиридоксиновой кислоты. Указанные отличия объясняются характером инактивации в организме производных ГИНК и физико-химическими свойствами препаратов.

Действительно, в работе, проведенной Э. С. Степаняном и Г. А. Смирновым (1963), удалось показать, что наиболее выраженное снижение уровня 4-пиридоксиновой кислоты в моче отмечается при лечении тубазидом, особенно в тех случаях, когда максимально высоки пики концентрации активного гидразида в сыворотке крови. В меньшей мере это заметно при применении мета-

зида, и совершенно не существенно при терапии фтивазидом, поскольку последний, медленно всасываясь из кишечника, создает относительно низкую концентрацию активного гидразида в крови.

Таблица 17

Содержание пиридоксина в цельной крови больных туберкулезом легких в зависимости от количества кишечной палочки в фекалиях (в процентах к норме)

Состояние микрофлоры толстого кишечника	Количество кишечной палочки в 1 г фекалий	Число больных	Содержание пиридоксина в крови $M \pm m$	P^1
Нормальное	Нормальное (300 млн. и более), при ненарушенном общем биоценозе	14	$95 \pm 8,2$	$>0,1$
Дисбактериоз	Нормальное (300 млн. и более), при нарушении общего биоценоза	4	$90 \pm 4,0$	$>0,05$
	Несколько сниженное (200—100 млн.), при нарушении общего биоценоза	6	$77 \pm 9,0$	$<0,02$
	Сниженное (менее 100 млн.), при нарушении общего биоценоза	31	$68 \pm 3,0$	$<0,01$
	Сниженное (менее 100 млн.), при нормальном общем биоценозе	6	$70 \pm 11,0$	$<0,02$

¹ P — достоверность различия с данными здоровых лиц.

Для того чтобы выявить характер влияния противотуберкулезных препаратов II ряда на обмен пиридоксина, в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР было проведено повторное исследование 56 больных хроническим туберкулезом легких.

Исследования показали, что у больных, леченных различными сочетаниями препаратов II ряда, в самом начале лечения при выраженной активности туберкулезного процесса в легких внутриклеточная утилизация пиридоксина была незначительно нарушена. Об этом свидетельствовало снижение уровня данного витамина в клетках крови, при адекватном повышении его в плазме,

Показатели обмена трех витаминов группы В у больных туберкулезом легких при длительной химиотерапии различными сочетаниями препаратов II ряда (в процентах к норме)

Витамины	Срок химиотерапии (в месяцах)											
	1			2-4			5-7					
	в клетках крови М±m	в плазме М±m	в цельной крови М±m	в клетках крови М±m	в плазме М±m	в цельной крови М±m	в клетках крови М±m	в плазме М±m	в цельной крови М±m	в клетках крови М±m	в плазме М±m	в цельной крови М±m
Пиридоксин	82±3,5	117±9,9	88±4,4	79±3,3	73±5,6	77±3,2	74±3,3	93±15,3	78±3,5			
P ¹	<0,01	>0,1	>0,1	<0,02	<0,02	<0,05	<0,01	>0,1	<0,01			
Тиамин	97±6	38±9,6	90±5,5	98±6,5	42±11,3	91±4,8	97±6,2	60±11,7	90±5,5			
P	>0,1	<0,02	>0,1	>0,1	<0,02	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1			
Никотиновая кислота	103±3,6	63±13,0	100±4,0	102±3,2	78±11,0	100±2,6	95±3,7	49±8	93±3,7			
P	—	>0,1	—	—	>0,1	—	>0,1	0,05	>0,1			

¹ P — достоверность различия с данными здоровых лиц.

в то время как общее количество пиридоксина в крови приближалось к норме (табл. 18).

В процессе лечения при улучшении состояния больных и положительной динамике туберкулезного процесса этот вид нарушения обмена пиридоксина более не выявлялся. В то же время после 2—3 мес химиотерапии у больных отмечен дефицит пиридоксина (статистически достоверное снижение уровня всех его показателей $P < 0,05$).

При продолжении лечения и дальнейшей регрессии туберкулезных изменений дефицит пиридоксина оставался прежним, на что указывало сниженное содержание его в цельной крови, но у больных вновь выявилось расстройство внутриклеточной утилизации витамина В₆. Об этом свидетельствовало повышение его содержания в плазме при снижении уровня пиридоксина в клетках крови.

Тот факт, что расстройство внутриклеточной утилизации пиридоксина выявилось у больных в начале лечения, в острой фазе заболевания, позволяет связать его с характером течения туберкулезного процесса. Это подтверждается тем, что указанные нарушения в обмене витамина В₆ при дальнейшем лечении и регрессии туберкулезных изменений устранились. Однако возникновение дефицита пиридоксина и последующее расстройство его внутриклеточной утилизации на фоне положительной динамики туберкулезного процесса свидетельствует о том, что появление их обусловлено побочным действием препаратов II ряда.

Анализ полученных данных показал, что длительная терапия этионамидом в сочетании с другими препаратами II ряда вызывает стойкий дефицит пиридоксина, без каких-либо клинически определяемых расстройств в обмене витамина В₆.

Мы предполагаем, что отрицательное влияние химиотерапии на обмен витамина В₆ связано в большинстве случаев с назначением этионамида, который применялся чаще и продолжительнее других препаратов II ряда.

При длительном лечении циклосерином в комбинации с другими препаратами II ряда дефицит пиридоксина в течение всего периода химиотерапии сочетался с расстройством внутриклеточной утилизации данного витамина, снижением уровня пиридоксина в клетках, в цельной крови, но с нормальным содержанием его в

плазме. Последнее обстоятельство мы объясняем отрицательным действием циклосерина на обмен витамина В₆, на что указывает В. Г. Гольдштейн (1971).

Чтобы понять характер выявленных расстройств внутриклеточной утилизации пиридоксина, нами исследовано соотношение свободной и связанной с белком форм пиридоксина в клетках крови и в плазме. При этом было установлено перемещение связанных с белком форм пиридоксина из клеток крови в плазму. Это свидетельствует, как указывает Е. Н. Одинцова (1955), о нарушенном состоянии внутриклеточных структур. Подобное явление, по-видимому, идентично подъему уровня аминотрансфераз при печеночной патологии.

У больных нами установлено также повышение уровня свободного пиридоксина в клетках крови. Это может наблюдаться в тех случаях, когда нарушается образование пиридоксалевого кофермента или он недостаточно используется. В том и в другом случае расстраивается образование ферментных систем, включающих витамин В₆.

Таким образом, длительное комбинированное лечение различными сочетаниями препаратов II ряда отрицательно влияет на обмен пиридоксина. Возникающая пиридоксиновая недостаточность носит двоякий характер. Это, во-первых, гиповитаминоз, который сопутствует всему периоду лечения препаратами II ряда и выражается в абсолютном уменьшении (дефиците) пиридоксина в организме. Препаратами, вызывающими дефицит пиридоксина, являются этионамид и циклосерин. Во-вторых, это «дисвитаминоз», обусловленный расстройством внутриклеточной утилизации поступающего пиридоксина и перераспределением его связанных форм. В основе этих нарушений лежит токсическое действие химиопрепаратов на интермедиарный обмен. Одним из препаратов, вызывающих этот вид нарушений, является циклосерин, который блокирует пиридоксалевого ферменты.

Если сопоставить нарушения обмена пиридоксина у больных туберкулезом, леченных препаратами II ряда, и у больных, получавших препараты I ряда, обращает на себя внимание следующий факт. У лиц, получавших препараты I ряда, нарушения пиридоксинового обмена были более значительными в начале лечения и постепенно нормализовались в последующие месяцы. При лече-

нии больных препаратами II ряда нарастали нарушения пирридоксинного обмена с увеличением сроков химиотерапии.

Тиамин. Установлено, что туберкулезному процессу сопутствует тиаминный гиповитаминоз (Ю. М. Островский, 1957; В. В. Моторина, 1962; В. Шефер, 1962; Ф. Л. Кручакова, 1968, и др.).

Появление тиаминовой недостаточности связывают с фазой и тяжестью заболевания, со степенью туберкулезной интоксикации. Однако в имеющихся исследованиях почти не освещен вопрос развития тиаминовой недостаточности. Только Ю. М. Островский (1957) показал, что нарушение обмена витамина В₁ у больных туберкулезом зависит от ухудшения связывания тиамина с тканями, а А. Я. Розанов и Д. С. Лернер (1964) установили, что при туберкулезе нарушается фосфорилирование тиамина.

В Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР М. А. Крашенинниковой (1972) установлено, что у больных туберкулезом легких в активной фазе процесса обмен тиамина изменен в 37% случаев. В острой фазе процесса при небольшой продолжительности заболевания у больных появляется незначительный дефицит витамина В₁ — снижение его абсолютного количества до нижней границы нормы. У длительно болеющих, однако, даже при преобладании хронических фиброзно-кавернозных форм туберкулеза и обострении процесса, обмен тиамина, как правило, оказывается нормальным. По всей вероятности, в таких случаях уже разворачивают действие адаптационные механизмы, которые и приводят показатели обмена витамина В₁ к норме. Тем не менее дальнейшее прогрессирование заболевания ведет к выраженным нарушениям обмена витамина В₁, обуславливая расстройство его внутриклеточной утилизации и дефицит. Приведенное свидетельствует, по-видимому, о том, что метаболизм тиамина у больных туберкулезом более всего зависит от функционального состояния органов и систем, участвующих в регуляции обмена данного витамина (см. табл. 12).

В вопросе о характере влияния противотуберкулезных препаратов на обмен тиамина у больных туберкулезом до настоящего времени нет единого мнения. Установлено, что производные ГИНК, независимо от состоя-

ния больного и его локального процесса, могут изменить обмен тиамин (В. В. Моторина, 1962; Ф. А. Кручакова, 1968, и др.). Исследованиями Ю. М. Островского (1957) установлено и подтверждено экспериментами на животных, что терапевтические дозы фтивазида усугубляют нарушения тиаминного обмена, вызванные туберкулезным процессом. Причиной этих нарушений автор считает ухудшение фосфорилирования тиамин.

Большой интерес представляют исследования Л. П. Розанова и Ф. С. Лернер (1964), установивших в эксперименте нарушение фосфорилирования тиамин в организме под влиянием тубазида.

Значительное количество исследований посвящено влиянию комбинированной химиотерапии препаратами I ряда на обмен витамина В₁. При этом большинство исследователей считают, что при комбинированной химиотерапии возникают нарушения обмена тиамин (Р. П. Вельтман и др., 1955; Р. А. Кручакова, 1968, и др.). В. В. Моторина (1962) показала, однако, что такое лечение вызывает менее значительные нарушения обмена тиамин, чем изолированное применение производных ГИНК. Часть исследователей вообще не выявили отрицательного влияния комбинированного лечения препаратами I ряда на обмен тиамин (Л. Б. Шефер, 1962; В. Г. Гольдштейн, 1971, и др.).

В связи с противоречиями в мнениях о характере последствий медикаментозного лечения для тиаминного обмена вопрос был подвергнут специальному изучению в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР.

Наши данные показывают, что длительное комбинированное назначение стрептомицина, тубазида и ПАСК больным со свежесформированным процессом влечет к нарушению тиаминного обмена, которое выявляется уже на 2—4-м месяцах лечения, несмотря на положительную клинко-рентгенологическую динамику. Отклонения от нормы, по нашим наблюдениям, носят двоякий характер. Это гиповитаминоз, обусловленный дефицитом тиамин в организме, отображающийся не только как абсолютное уменьшение содержания витамина В₁ в цельной крови, но и как дисвитаминоз, связанный с расстройством внутриклеточной утилизации тиамин и обнаруживающийся как снижение уровня витамина В₁ в клетках крови при нормальном его содержании в плазме.

Важно отметить, что в дальнейшем при продолжении химиотерапии обмен тиаминна постепенно нормализуется. Так, к 5—7-му мес лечения сокращается расстройство внутриклеточной утилизации витамина В₁: его содержание в клетках крови возрастает, а в плазме понижается. Увеличивается также, хотя и не до нормы, общее количество тиаминна в крови (см. табл. 14).

Аналогичного характера сдвиги в те же сроки выявились у больных с хроническими формами туберкулеза при терапии их тубазидом в комбинации с препаратами II ряда (см. табл. 15).

Таблица 19

Содержание тиаминна в крови у больных туберкулезом легких в зависимости от способа химиотерапии

Исследованные ингредиенты крови	Содержание тиаминна (в процентах к норме)		M ₁ -M ₂	P ¹
	при лечении препаратами I ряда M ₁ ± m	при лечении препаратами II ряда M ₂ ± m		
Клетки крови	78 ± 2,7	69 ± 3,8	9	<0,05
Плазма	84 ± 11,0	33 ± 10,0	51	<0,01
Цельная кровь	79 ± 2,4	65 ± 3,6	14	<0,01

¹ P — достоверность различия с данными здоровых лиц.

Поскольку нарушения тиаминного обмена выявились у больных и на фоне затихания туберкулезного процесса, следует считать, что их причиной является отрицательное действие противотуберкулезных препаратов на организм. Однотипный характер нарушений у обеих подгрупп больных позволяет предположить, что скорее всего препаратом, вызывающим эти нарушения, является тубазид.

Более детально влияние тубазидна на обмен тиаминна изучено нами (М. А. Крашенинникова, 1972) в эксперименте с зараженными туберкулезом кроликами. В процессе длительного (до 10 мес) лечения кроликов тубазидом установлены волнообразные нарушения обмена тиаминна. Возникая уже в начале химиотерапии, они оказались наиболее выраженными на 3—4-м месяцах лечения. При этом тиаминная недостаточность обуславливалась расстройством внутриклеточной утилизации

свободного тиаминна, а также дефицитом витамина В₁ в организме. Следует подчеркнуть, что при продолжении лечения до 5—7 мес обмен данного витамина нормализовался. Поскольку нарушения обмена тиаминна развились на фоне положительной динамики туберкулезного процесса, можно считать, что их возникновение было связано именно с побочным действием тубазида, которое выявилось и у здоровых кроликов, длительно получавших его (см. табл. 13).

Можно полагать, что нарушения утилизации свободного тиаминна связаны с расстройством процессов его фосфорилирования. Так, по данным Ю. М. Островского (1957), А. Я. Розанова, Ф. С. Лернер (1964), производные ГИНК угнетают фосфорилирование тиаминна и затрудняют превращение его в кокарбоксилазу. Поскольку всасывание тиаминна в тонком кишечнике происходит после его фосфорилирования (Eakin, 1950), нарушение последнего снижает всасывание экзогенного тиаминна, что и приводит к дефициту витамина В₁ в организме.

Возвращаясь к данным клинических исследований, следует отметить, что обмен тиаминна изменяется не только под действием ГИНК. При сочетании тубазида с препаратами II ряда дефицит тиаминна более выражен, чем при лечении тубазидом в комбинации со стрептомицином и ПАСК. Это можно объяснить дополнительным отрицательным действием препаратов II ряда (см. табл. 19).

Таблица 20

Содержание тиаминна у больных туберкулезом легких

Группа наблюдения	Содержание тиаминна (в процентах к норме)		
	в клетках крови	в плазме	в цельной крови
Больные с нейротоксическими реакциями на циклосерин	73	100	75
Больные с хорошей переносимостью антибактериальных препаратов	98 P<0,01	42 P<0,02	91 P<0,01

Работы, посвященные влиянию препаратов II ряда на обмен тиаминна, немногочисленны. Наибольший интерес представляет исследование В. Д. Гольдштейна

(1971), выяснившего, что у больных хроническими формами туберкулеза легких после длительного лечения препаратами II ряда не возникает выраженных нарушений обмена тиамин. Автором установлены нормальное содержание витамина В₁ в крови и удовлетворительная активность фермента транскеталазы.

Влияние препаратов II ряда на обмен тиамин нами изучено у 56 больных с хроническим деструктивным туберкулезом легких.

При применении различных сочетаний препаратов II ряда в начале химиотерапии выявлен незначительный дефицит тиамин (статистически достоверное снижение его уровня было лишь в плазме $P < 0,05$). В последующие месяцы, вплоть до выписки больных из клиники, несмотря на регрессию специфических изменений, незначительный дефицит витамина В₁ сохранился. В основном он обнаруживался по сниженному уровню тиамин в плазме при нормальном содержании в клетках крови (см. табл. 18). Поскольку выявленная тенденция сохранялась у больных на протяжении всего срока лечения препаратами II ряда, следует полагать, что с ними и связан дефицит витамина В₁ в организме.

У 17 больных в процессе лечения выявилась плохая переносимость препаратов. Полученные у них данные проанализированы отдельно. У 12 больных наблюдались нейротоксические реакции от применения циклосерина, выражавшиеся нарушением сна, беспокойством, головными болями. Обмен тиамин у подобных больных был резко изменен: определялся значительный дефицит тиамин в сочетании с расстройством его внутриклеточной утилизации (см. табл. 20). Можно предположить, что возникновение нейротоксических реакций в данных случаях обуславливалось значительным нарушением тиаминного обмена.

Таким образом, нарушения обмена тиамин вследствие длительного комбинированного применения препаратов I и II ряда имеют свои особенности как в целом, так и в зависимости от переносимости препаратов больными.

При лечении препаратами I ряда обмен витамина В₁ бывает наиболее нарушен обычно на 2—3-м месяцах химиотерапии. Он частично нормализуется к 5—7 мес медикаментозного лечения. Расстройства носят характер гипо- и дисвитаминоза. Препаратом, более всего вы-

зывающим указанные расстройства, является тубазид, нарушающий внутриклеточную утилизацию тиаминна и фосфорилирование его свободной формы.

При лечении препаратами II ряда тиаминовая недостаточность обычно незначительна, но сопутствует всему периоду химиотерапии. При плохой переносимости циклосерина под его влиянием появляется нарушение обмена тиаминна, носящее глубокий интермедиарный характер, с выраженным дефицитом тиаминна. При побочном действии этионамида также возникает дефицит тиаминна.

В последние годы развитие гиповитаминозов исследователи связывают с нарушением всасывания витаминов при расстройстве функции желудочно-кишечного тракта. Поскольку у больных туберкулезом в процессе лечения обычны различные нарушения пищеварения, встал вопрос, как связан с этим дефицит тиаминна.

У части обследованных нами больных изучались функция желудочно-кишечного тракта и состав микрофлоры толстого кишечника. Выяснилось, что дефицит тиаминна у больных непосредственно сочетался с нарушением пищеварительной функции. Нормализация показателей содержания тиаминна сопутствовала стиханию диспепсических расстройств. У больных со стойкими диспепсическими расстройствами дефицит тиаминна сохранялся. Поскольку у большинства обследованных нами больных на протяжении всего срока наблюдения сохранялся дисбактериоз кишечника, можно полагать, что ликвидация дефицита тиаминна в конце наблюдения зависит от улучшающегося к тому времени состояния слизистой оболочки тонкого кишечника, через которую происходит всасывание этого витамина. Последнее подтверждается исследованиями Gassman, Ketz (1961), указывающими, что использование тиаминна, образованного микрофлорой толстого кишечника, ограничено в связи с тем, что способность толстой кишки всасывать тиамин в пять раз меньше, чем тонкой.

Инозит. Структурное сходство стрептомицина и инозита позволяет предположить между ними возможность антагонистических отношений. Вместе с тем в клинике туберкулеза имеются лишь единичные исследования, посвященные состоянию обмена инозита. Так, Ф. А. Кручакова (1968) выявила у больных туберкулезом недостаточность инозита, степень которой определялась тя-

жестью заболевания, усугублявшейся специфической химиотерапией препаратами I ряда.

В исследованиях, проведенных в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР (М. А. Крашенинникова, 1972), установлено, что у больных туберкулезом при поступлении их в клинику в 42% случаев обмен инозита был нарушен.

При сопоставлении клинических и лабораторных данных установлено, что степень выраженности нарушений обмена инозита определяется фазой процесса, общим состоянием больных, а также давностью заболевания (см. табл. 12). Вместе с тем у больных с активным туберкулезом обмен инозита, как правило, не нарушался. У больных же с острой фазой процесса с малым сроком заболевания, но когда распространенность воспалительных изменений велика и выражен эксудативный компонент, а также туберкулезная интоксикация, почти во всех случаях наблюдалось нарушение внутриклеточной утилизации инозита. У длительно болеющих, среди которых преобладали лица с фиброзно-кавернозным туберкулезом при обострении процесса, вопреки ожиданиям показатели обмена инозита оказались нормальными. По всей вероятности, при процессах большой давности адаптационные механизмы поддерживают у больных состояние компенсации, поэтому показатели обмена инозита остаются нормальными. Только неудержимое прогрессирование заболевания сопровождается значительным нарушением обмена инозита, расстройством утилизации и абсолютным уменьшением его содержания в крови.

Повторное наблюдение за больными позволило установить, что противотуберкулезные препараты сами по себе, вне зависимости от характера локального процесса, вызывают у больных туберкулезом нарушения обмена инозита.

При комбинированном лечении вновь выявленных больных препаратами I ряда (стрептомицин, тубазид, ПАСК) через месяц после начала терапии показатели обмена инозита были нормальными. При дальнейшем лечении (спустя 2—4 мес) у большинства больных обнаружены нарушения обмена инозита на фоне положительной клинико-рентгенологической динамики. Они характеризовались в основном снижением уровня инозита в клетках крови, повышением его уровня в плазме при

незначительном уменьшении абсолютного количества инозита в крови. Иными словами, расстройство внутриклеточной утилизации инозита сочеталось с небольшим дефицитом его в организме.

Таблица 21

Содержание инозита в плазме крови больных туберкулезом легких на 2—4-м месяцах химиотерапии (в процентах к норме)

Проводимая терапия	Число больных	Содержание инозита в плазме крови ($M \pm m$)	P
Тубазид, стрептомицин, ПАСК	42	203 ± 10	$< 0,05$
Тубазид и препараты II ряда	16	114 ± 43	—

Важно отметить, что при дальнейшем лечении обмен инозита постепенно нормализовался: к 5—7 мес химиотерапии у больных повысилось его содержание в клетках крови и одновременно снизилось в плазме, т. е. улучшилась его утилизация. Увеличилось и абсолютное количество инозита в крови (см. табл. 14).

При лечении больных хроническими формами туберкулеза легких препаратами II ряда возникают аналогичные нарушения обмена инозита (см. табл. 15) (через 2—4 мес) на фоне медленной положительной динамики туберкулезного процесса. Они проявляются преимущественно расстройством внутриклеточной утилизации инозита, а также его дефицитом.

Поскольку нарушения обмена инозита возникали на фоне ремиссии туберкулезного процесса, можно полагать, что они обуславливались, как правило, отрицательным влиянием антибактериальных препаратов. Статистические данные подтверждают это ($P < 0,01$).

Установлен однотипный характер нарушений обмена инозита у больных, получавших стрептомицин, тубазид, ПАСК, и у больных, леченных тубазидом в сочетании с препаратами II ряда. Исходя из полученных данных, можно заключить, что нарушения обмена инозита в обоих случаях были обусловлены тубазидом. В то же время видно, что эти нарушения, а именно подъем уровня инозита в плазме при расстройстве его утилизации, были более выражены у больных, получавших тубазид в комбинации со стрептомицином, чем у больных, получав-

ших тубазид в сочетании с препаратами II ряда. В связи с тем что стрептомицин является структурным аналогом инозита (Hogner, 1964), можно допустить, что повышение содержания инозита в плазме связано с применением стрептомицина (см. табл. 21).

Считая, что из туберкулостатических препаратов наиболее выраженные нарушения обмена инозита вызывает тубазид, мы решили выяснить его действие в условиях эксперимента. Было обращено внимание на утилизацию свободной формы инозита и его связанных активно действующих форм, а также на морфологические изменения печени, которые возникли при назначении тубазид. Эксперимент был поставлен на 62 кроликах и продолжался 10 мес.

У зараженных туберкулезом кроликов через месяц после назначения тубазид при распространенном туберкулезном поражении показатели обмена инозита оказались нормальными (см. табл. 13).

При дальнейшем наблюдении количество туберкулезных очагов в легких уменьшалось до единичных, но микобактерии туберкулеза еще продолжали выделяться из органов, выявились отчетливые нарушения обмена инозита. На 3—4-м месяцах лечения почти у всех кроликов была нарушена утилизация инозита, которой сопутствовало абсолютное уменьшение инозита в организме. При этом резко снизилось содержание связанного с белком инозита в клетках крови и соответственно повысилось его содержание в плазме. В печени выявились изменения протоплазмы клеток в виде нерезко выраженной белковой дистрофии.

В последующие месяцы лечения (спустя 5—6—7 мес) обмен инозита постепенно нормализовался. На 7-м месяце дистрофические изменения в печени уменьшились. Туберкулезные поражения к этому времени характеризовались дальнейшим рассасыванием очагов. Роста микобактерий туберкулеза посев из органов уже не дал.

Вновь нарушения обмена инозита выявились после 10 мес химиотерапии. В то время как содержание витамина в форменных элементах крови у большей части кроликов было нормальным, в цельной крови у 5 из 8 кроликов оно было пониженное или приближалось к нижней границе нормы. В печени количество инозита резко снизилось, в ней стали вновь нарастать дистрофиче-

ские изменения. Можно полагать, что переход связанной с белком формы инозита из клеток крови в плазму был обусловлен неполноценностью внутриклеточных структур, вызванной дистрофическими изменениями. Последние возникают, по-видимому, не только в паренхиматозных органах, но и в клеточных элементах. В результате дистрофических изменений в печени нарушается также образование фосфолипидов, по-видимому, и фосфоинозитидов, чем можно объяснить резкое снижение инозита в печени на 10-м месяце лечения тубазидом.

Подытоживая полученные данные обмена инозита, можно констатировать, что у больных туберкулезом в процессе химиотерапии наблюдаются выраженные его нарушения двоякого характера: гиповитаминоз, связанный с абсолютным уменьшением количества витамина в организме, и дисвитаминоз, вызванный изменением утилизации инозита. Этиологически эти расстройства зависят как от влияния самого туберкулезного процесса, так и от действия противотуберкулезных препаратов. При этом обмен инозита оказывается нарушенным при свежих, остропротекающих формах, становится близким к норме у больных с хроническими формами туберкулеза, при торпидном течении процесса и резко расстраивается при бурном прогрессировании заболевания.

Противотуберкулезные препараты, независимо от фазы процесса, изменяют обмен инозита. Тубазид вызывает временные волнообразные его нарушения. Под влиянием тубазида уровень связанного с белком инозита понижается в клетках крови и повышается в плазме, уменьшается общее количество инозита в крови. Патогенез этих нарушений зависит от дистрофических изменений паренхиматозных органов (печень), возникающих в те же сроки, что и нарушение обмена инозита. Другим препаратом, оказывающим отрицательное влияние на обмен инозита, является стрептомицин — структурный аналог инозита.

Никотиновая кислота. Структурное сходство между никотиновой кислотой и ГИНК позволило предположить наличие антагонизма между ними. Их взаимодействие в клинике изучалось рядом исследователей (Б. Я. Стукалова, 1961; М. А. Крашенинникова, Т. В. Тарасова, 1970; В. Д. Гольдштейн, 1971; В. И. Саницкий, 1971, и др.).

О характере влияния туберкулезного процесса на обмен никотиновой кислоты до настоящего времени нет единого мнения.

Большинство авторов отмечают дефицит никотиновой кислоты у больных туберкулезом в фазе обострения заболевания (В. И. Саницкий, 1971; В. Д. Гольдштейн, 1971).

Исследования, проведенные в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР (С. В. Жукова, М. А. Крашенинникова, 1960; А. А. Каминская, Т. В. Тарасова, 1973), показали, что в активной фазе процесса у большинства больных обмен никотиновой кислоты не был нарушен. Однако у больных хроническими формами туберкулеза в фазе обострения отмечался незначительный дефицит данного витамина (статистически достоверное снижение его уровня в плазме, $P < 0,05$). Прогрессирование туберкулезного процесса сопровождалось выраженным нарушением обмена никотиновой кислоты, расстройством внутриклеточной утилизации витамина в сочетании с дефицитом его в организме.

Литературные данные о влиянии производных ГИНК на обмен никотиновой кислоты в организме человека и животных противоречивы. Biehl, Vilter (1954) и др. не обнаружили каких-либо изменений никотиновой кислоты. В. И. Саницкий (1971), В. Д. Гольдштейн (1971) выявили дефицит никотиновой кислоты при лечении производными ГИНК. В то же время Ф. А. Кручакова (1968) установила, что тубазид увеличивает содержание свободной никотиновой кислоты в печени экспериментальных животных на 4-м месяце лечения.

Вопрос нарушения обмена никотиновой кислоты в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР мы, естественно, начали изучать с применения структурных аналогов этого витамина — производных ГИНК. В эксперименте на кроликах изучали влияние тубазидна на обмен никотиновой кислоты, причем одновременно исследовали концентрации активного тубазидна в крови (Т. И. Козулицына, М. А. Крашенинникова, Т. В. Тарасова, 1966).

Обмен никотиновой кислоты у зараженных туберкулезом кроликов при распространенном процессе через месяц после начала лечения оставался нормальным. В последующие месяцы при регрессии специфических из-

менений выявились нарушения в обмене никотиновой кислоты. Через 3—4 мес лечения отмечалось значительное повышение уровня свободной никотиновой кислоты в плазме, в то время как количество связанных с ней форм несколько уменьшилось, оставаясь в пределах нормы. К 5-му месяцу лечения количество свободной никотиновой кислоты в плазме стало снижаться и к 6—7-му мес соответствовало цифрам первого месяца лечения. В форменных элементах крови за все эти месяцы количество связанной никотиновой кислоты соответствовало норме. После 10 мес лечения тубазидом обмен никотиновой кислоты не изменялся. Нормальный его уровень оказался в плазме, форменных элементах крови и в печени (см. табл. 13).

У здоровых кроликов, получавших в течение 10 мес тубазид, нарушения обмена никотиновой кислоты носили такой же характер, как и у зараженных туберкулезом. Следовательно, тубазид вызывает кратковременное нарушение обмена никотиновой кислоты, причем только в начале химиотерапии. Наши данные согласуются с работами Ф. А. Кручаковой (1968), которая установила, что тубазид увеличивает содержание свободной никотиновой кислоты в печени экспериментальных животных на 4-м месяце лечения.

Сравнение содержания никотиновой кислоты с концентрацией активного тубазид в крови зараженных туберкулезом кроликов показало следующее. В момент наиболее высокой концентрации тубазид, на 3—4-м мес лечения, отмечается также значительный подъем свободной никотиновой кислоты в плазме. Снижение концентрации тубазид на 6—7-м мес лечения до цифр первого месяца приводит к снижению свободной никотиновой кислоты до нормы. При новом повышении концентрации тубазид в крови в период 7—10-го мес обмен никотиновой кислоты остается нормальным (и в форменных элементах крови, и в плазме, и в печени). Это объясняется, очевидно, адаптационной способностью организма. Следовательно, обмен никотиновой кислоты изменяется в начале лечения, в период максимального первого подъема концентрации тубазид в крови. Последующие подъемы концентрации тубазид влияют на обмен никотиновой кислоты.

На основании полученных данных можно полагать, что повышение уровня свободной никотиновой кислоты

в плазме при нормальном содержании ее в форменных элементах крови в начале лечения вызвано структурным антагонизмом между никотиновой кислотой и тубазидом. Очевидно, происходит внедрение тубазида вместо свободной никотиновой кислоты в молекулу фосфопиридиннуклеотидов. Фосфопиридиннуклеотиды инактивируются и не могут принимать участия в процессах обмена, а содержание свободной никотиновой кислоты повышается.

В клинических условиях, изучая влияние длительного комбинированного лечения на обмен никотиновой кислоты, когда одним из химиопрепаратов был тубазид, мы практически не выявили изменений в обмене никотиновой кислоты. Так, у больных, принимавших препараты I ряда (стрептомицин, тубазид, ПАСК), на протяжении всего срока лечения обмен никотиновой кислоты оставался нормальным. При терапии больных тубазидом в сочетании с препаратами II ряда обмен никотиновой кислоты также практически не нарушался, за исключением небольшого снижения уровня его в плазме в самом конце лечения, что мы приписываем действию препаратов II ряда (см. табл. 4, 15).

Что касается действия туберкулостатических препаратов II ряда на обмен никотиновой кислоты, то немногочисленные работы по данному вопросу в основном посвящены применению никотиновой кислоты при явлениях непереносимости циклосерина и этионамида.

В. Д. Гольдштейн (1971), Sosnowski (1970) установили, что лечение циклосерином нарушает использование никотиновой кислоты и что побочные явления, связанные с применением циклосерина, значительно чаще наблюдаются у больных с ухудшенным обменом указанного витамина.

При исследованиях 56 больных хроническими формами туберкулеза легких, длительно леченных различными сочетаниями препаратов II ряда, нарушения обмена никотиновой кислоты выявлены у них после 5 мес непрерывной химиотерапии. Эти нарушения характеризовались в основном небольшим дефицитом никотиновой кислоты (см. табл. 18).

По итогам клинических и экспериментальных исследований можно признать, что противотуберкулезные препараты при длительной химиотерапии могут вызывать у больных туберкулезом нарушения обмена пиридоксина, тиамина, инозита и никотиновой кислоты. При этом

возникают различные формы витаминной недостаточности.

Пиридоксиновая недостаточность бывает вызвана нарушением его внутриклеточного обмена. Одной из причин длительного недостатка пиридоксина в организме является дисбактериоз с резким снижением числа *B. coli* в содержимом кишечника.

Тиаминовая недостаточность оказывается обусловлена нарушением всасывания тиамин в кишечнике, а также расстройством его внутриклеточных превращений.

Нарушения обмена инозита связаны в основном с расстройством его внутриклеточных превращений.

Одним из препаратов, более всего вызывающих эти нарушения, является тубазид. Как установлено, он расстраивает внутриклеточную утилизацию тиамин, нарушая фосфорилирование его свободной формы. Расстройство фосфорилирования тиамин в кишечнике в свою очередь препятствует всасыванию экзогенно вводимого витамина B_1 . Это является одной из причин дефицита тиамин в организме. Тубазид нарушает превращение свободного пиридоксина в связанные активно действующие формы. Вступая во взаимодействие со свободным пиридоксином в периоде наиболее высокой концентрации препарата в крови, тубазид уменьшает количество свободного пиридоксина в организме. В результате вызванных тубазидом дистрофических изменений в органах связанный с белком инозит переходит из крови в плазму. Тубазид, по-видимому, расстраивает внутриклеточный синтез инозита. Явления витаминной недостаточности, вызванные тубазидом, бывают наиболее выражены на 2—4-м мес химиотерапии. После 4 мес лечения обычно наблюдается адаптация организма к тубазиду. Количество инозита и тиамин у большинства больных соответствует норме. Обмен пиридоксина улучшается, но все же остается его дефицит, обусловленный кишечным дисбактериозом.

Стрептомицин также отрицательно влияет на обмен отдельных витаминов. Совместное применение его с тубазидом усугубляет нарушение обмена инозита.

Комбинированное лечение различными сочетаниями препаратов II ряда отрицательно влияет на обмен тиамин, пиридоксина и никотиновой кислоты. Одним из препаратов, нарушающих обмен пиридоксина, является циклосерин. Последний расстраивает внутриклеточную

утилизацию пиридоксина и вызывает его дефицит. Дефицит пиридоксина вызывает и этионамид.

Следовательно, при комбинированном лечении больных туберкулезом препаратами I и II ряда возникает множественная витаминная недостаточность, обусловленная расстройством внутриклеточных превращений, торможением всасывания и угнетением бактериального синтеза витаминов. Это обстоятельство необходимо учитывать в лечебной практике для рационального назначения витаминов, их коферментных форм бактериальных препаратов (колибактерина и др.), предназначенных для нормализации состава микрофлоры кишечника.

Материалы о витаминотерапии с целью устранения побочных реакций противотуберкулезных препаратов представлены в главе V.

Следует указать, что наибольшее число исследований о нарушении витаминного обмена при туберкулезе посвящено изучению обмена витаминов В₆ и никотиновой кислоты. Это и понятно, поскольку они являются структурными антагонистами изониазида, который в настоящее время является основным препаратом, используемым во всех лекарственных комбинациях при химиотерапии туберкулеза.

Остальные витамины играют важную роль в жизнедеятельности организма при туберкулезе. Поэтому мы решили представить материалы, касающиеся их обмена у больных туберкулезом в условиях химиотерапии. Нам это казалось важным, поскольку в настоящее время витамины широко применяются при лечении туберкулеза, нередко сочетаниями из 10—12 витаминов. Насколько это рационально и необходимо? Без знания данных об обмене большинства витаминов ответить на данный вопрос невозможно. Эмпирическое, необоснованное специальными исследованиями назначение витаминов может нарушить их баланс в организме, а полипрагмазия, обусловленная не всегда рациональным применением, является дополнительным фактором для развития побочных реакций.

Витамин В₂ (рибофлавин) необходим для правильного обмена, в первую очередь белков. При его недостатке введенные с пищей аминокислоты выделяются с мочой неиспользованными. Связываясь со специфическими белками, коферменты витамина В₂ образуют ферменты, участвующие в обмене аминокислот, жиров и

углеводов. Рибофлавиновая недостаточность чаще всего выявляется в тех случаях, когда с пищей вводится недостаточное количество белка. Клинически рибофлавиновая недостаточность проявляется поражением слизистой оболочки в углах рта, часто с образованием трещин. В более выраженных случаях развиваются глоссит, себорейный дерматит, конъюнктивит, кератит. Дефицит витамина В₂ в период беременности может привести к преждевременному ее прерыванию.

В настоящее время недостаток витамина В₂ при туберкулезе легких выявляется редко (подразумеваются случаи, когда нет хронического сопутствующего поражения печени или желудочно-кишечного тракта или нарушения диеты).

В доантибактериальную эру, в годы второй мировой войны, Farbe, Miller (1943) наблюдали клинические симптомы гиповитаминоза В₂ (хейлит, глоссит и др.) у 400 из 1000 обследованных ими больных туберкулезом легких. Выявленные симптомы были очень нестойкими. После нормализации диеты и дачи витамина В₂ указанные симптомы быстро регрессировали.

Изучению обмена витамина В₂ у больных туберкулезом посвящены лишь единичные работы. Н. П. Тихомирова и В. Н. Вертелова (1967) выявили дефицит рибофлавина у больных по снижению его экскреции с мочой. Установлено отрицательное влияние стрептомицина на обмен витамина В₂, между тем Tüppnerhoff с соавт. (1960) при лечении 303 больных ни у одного из них не обнаружили рибофлавиновой недостаточности.

В. Д. Гольдштейн (1971) установил у больных туберкулезом снижение экскреции с мочой свободного рибофлавина и уменьшение его содержания в крови, в том числе и его коферментной формы (ФАД) — флавинадениннуклеотида. Автором определена прямая зависимость между степенью нарушения обмена витамина В₂ и активностью туберкулезного процесса. Вместе с тем при длительной химиотерапии производными ГИНК, стрептомицином, ПАСК, этионамидом и пиперазидом не отмечено влияния их на обмен рибофлавина в организме. Лишь при включении в лекарственную комбинацию циклосерина, по данным указанных авторов, выявился дефицит витамина В₂, в частности, снижение уровня коферментной его формы в крови. В. Д. Гольдштейн, Л. Д. Фондаминская и А. С. Семенова (1972) не выя-

вили отрицательного влияния на обмен рибофлавина также протиноамида, этамбутола и рифампицина. Хотя химиотерапия не вызвала существенного дисвитаминоза В₂, однако в случае возникновения побочных реакций от противотуберкулезных препаратов дефицит данного витамина в организме явно нарастал (В. Д. Гольдштейн, 1971). Вместе с тем В. Д. Гольдштейн (1971) отмечает, что в возникновении побочных реакций нарушение витаминного обмена приобретает ведущую роль лишь у 1/3 больных. Безусловно, патогенез побочных реакций весьма сложен и нельзя все сводить к дисвитаминозу, гиповитаминозу и дисбактериозу. Надо искать и другие причины, обуславливающие побочную реакцию. Только тогда можно будет обеспечить правильную ее коррекцию.

Таким образом, несмотря на разноречивость литературных материалов, их сопоставление приводит к заключению, что при полноценном питании с достаточным содержанием в нем белка выраженный дефицит витамина В₂ в организме больных туберкулезом не выявляется.

Пантотеновая кислота. Это химическое соединение пантотеновой кислоты и β-аланина. Пантотеновая кислота входит в состав коэнзима А, с которым связаны реакции ацетилирования, в частности превращение аминокислоты холина в ацетилхолин. От обеспеченности организма пантотеновой кислотой зависит нормальная деятельность коры надпочечников. Многочисленными работами доказано, что при недостатке пантотеновой кислоты наступают функциональные, а затем морфологические нарушения коры надпочечников. Благодаря наличию пантотеновой кислоты во всех пищевых продуктах («пантос» — по-гречески обозначает «вездесущий») практически потребность в ней удовлетворяется при обычном питании. Частично она синтезируется и микрофлорой кишечника.

Л. Б. Шефер (1962) установил у больных туберкулезом и зараженных экспериментальных животных снижение процессов ацетилирования. На основании этого он делает косвенное заключение о дефиците пантотеновой кислоты при туберкулезе и о зависимости его от активности туберкулезного процесса.

Мауер с соавт. (1956) в работах, посвященных изучению пантотеновой кислоты в крови у больных тубер-

кулезом, выполненных совершенным дрожжевым микрометодом после кислотного гидролиза крови, выявили снижение ее содержания даже у больных с очаговым процессом. Назначение изониазида и ПАСК больным туберкулезом и экспериментальным животным сопровождалось дальнейшим снижением уровня пантотеновой кислоты в цельной крови. В то же время терапия одним стрептомицином или присоединение его к вышеупомянутой комбинации приводило к повышению уровня пантотеновой кислоты в цельной крови.

Авторы считают это результатом благоприятного воздействия стрептомицина на обмен данного витамина. Однако в своих суждениях они, по-видимому, допускают ошибку.

В Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР тем же методом были проведены аналогичные исследования, которые не подтвердили мнения указанных выше авторов. Для правильного суждения об обмене витамина надо иметь представление о его содержании не только в цельной крови, но и в форменных элементах крови, а также в сыворотке. Повышение уровня витамина в цельной крови может быть показателем дисвитаминоза, как результата плохого связывания витамина форменными элементами крови. Наглядно это показано выше на примере витаминов В₁, В₆, никотиновой кислоты и инозита.

Ф. А. Кручакова (1968), используя чувствительный дрожжевой метод и проведя раздельное определение ряда витаминов группы В, в том числе и пантотеновой кислоты, как в сыворотке, так и в форменных элементах крови, смогла установить при экспериментальном туберкулезе снижение содержания данного витамина во многих органах, в первую очередь в печени. Недостаточность пантотеновой кислоты была также установлена автором у 70% больных туберкулезом легких, причем степень ее зависела от выраженности интоксикации и распространенности процесса.

Длительная до 10 мес химиотерапия производными ГИНК и ПАСК и стрептомицином с ПАСК приводила к дальнейшему снижению содержания пантотеновой кислоты в тканях морских свинок, зараженных туберкулезом. При этом выяснилось, что производные ГИНК действуют более отрицательно, чем стрептомицин, на обеспеченность организма пантотеновой кислотой.

У больных туберкулезом легких и кожи под влиянием специфической химиотерапии было установлено достоверное снижение содержания пантотеновой кислоты в организме.

Побочные реакции, возникшие в процессе лечения противотуберкулезными препаратами, развивались на фоне наибольшего обеднения организма водорастворимыми витаминами, в том числе и пантотеновой кислотой.

Таким образом, несмотря на некоторую разноречивость литературных данных, можно признать, что у больных туберкулезом выявляется дефицит пантотеновой кислоты, который усугубляется в процессе химиотерапии, особенно при возникновении побочных реакций от противотуберкулезных препаратов.

Витамин С (аскорбиновая кислота) играет важную роль в жизнедеятельности организма: регулирует окислительно-восстановительные процессы, участвует в синтезе коллагена и нормализует проницаемость капилляров, принимает участие в синтезе и обмене кортикостероидных гормонов, нуклеиновых кислот, в окислении аминокислот. Аскорбиновая кислота поддерживает сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям. Организм человека не синтезирует витамина С. Потребность в нем удовлетворяется содержащими его продуктами питания.

В настоящее время накопились веские доказательства того, что при туберкулезе возникает дефицит витамина С.

А. И. Кирхенштейн (1954) на основании клинико-экспериментальных наблюдений установил, что достаточное снабжение аскорбиновой кислотой — одно из основных условий для развития иммунитета после вакцинации БЦЖ, а также для предупреждения перехода латентной туберкулезной инфекции в клинически выраженную патологию. Этот автор установил, что сезонный характер обострения туберкулеза весной является в определенной степени результатом обеднения организма витамином С.

Специфическая химиотерапия, устраняя симптомы туберкулезной интоксикации, способствует лучшей усвояемости аскорбиновой кислоты и уменьшает в некоторой степени потребность организма в данном витамине. Вместе с тем она может вызвать нарушения в обмене витамина С (Е. С. Киселева, 1971) в основном за счет

повышенной потребности в ней. В связи с этим в тканях многих органов содержание ее заметно снижается.

Учитывая противовоспалительное действие витамина С, его благотворное влияние на процессы репарации, функциональное состояние органов и систем, за счет стимуляции деятельности коры надпочечников, безусловно, показано его назначение больным туберкулезом в острой фазе заболевания.

Витамин А в природе встречается в виде нескольких разновидностей, а также его предшественников — провитамина А (каротина), который под влиянием фермента каротиназы в организме трансформируется в витамин А. В жизнедеятельности организма витамин А принимает самое активное участие, способствуя нормальному обмену веществ, росту молодых животных. Он обеспечивает нормальную деятельность органа зрения, а также слюнных, слезных, слизистых и потовых желез, повышает сопротивление организма инфекции, так как является витамином, повышающим защитные свойства эпителия и эндотелия. При недостатке витамина А нарушается барьерная функция кожи и эндотелия дыхательных путей. Появляется склонность к гнойничковым поражениям кожи, сухость, тусклость волос, заболевания пищеварительного тракта, нередко бронхит и пневмония.

Даже в условиях полноценного питания как при экспериментальном туберкулезе, так и у больных туберкулезом Д. И. Прокопьев (1966), А. В. Игнатова (1967) выявили дефицит витамина А, который усугублялся под влиянием длительной химиотерапии. Наиболее выражен он при тяжелом прогрессирующем течении заболевания и при возникновении побочных явлений в процессе химиотерапии, что авторы объясняют нарушением превращения каротина в витамин А.

По данным З. В. Дабалинь (1956), при терапии тубазидом в крови снижается содержание витамина А, но одновременно повышается и уровень каротина. Поскольку печень является основным резервуаром витамина А, автор связывает указанные явления не только с нарушением обмена витамина А, но и с понижением функционального состояния печени. Выдвинутая автором гипотеза подтверждается тем, что назначение витамина А способствовало не только устранению побочных реакций противотуберкулезных препаратов, но и повышению

эффективности лечения, особенно при наличии специфического поражения эндотелия бронхов (Д. И. Прокопьев, 1966).

Таким образом, литературные материалы указывают на дефицит витамина А при прогрессирующем течении туберкулеза и на дальнейшее нарастание гиповитаминоза в процессе химиотерапии. В связи с этим показано назначение витамина А, особенно при наличии специфического эндобронхита.

Парааминобензойную кислоту (ПАБК). В. М. Березовский (1959) считает наряду с витамином В₁₂ и биотином наиболее активным из всех до сих пор известных витаминов. Автор приходит к такому выводу, исходя из того, что ПАБК широко распространена в природе.

Для ряда бактерий, грибов и микобактерий туберкулеза ПАБК является существенным метаболитом. Соединяясь с белками, она образует биологически активную коэнзимную систему. Сульфаниламиды, ПАСК действуют бактериостатически как структурные аналоги ПАБК, вытесняя ее из ферментативных реакций, тем самым нарушая рост и дыхание микроорганизмов.

ПАБК в клинике туберкулеза представляет также интерес как препарат, обладающий антигистаминным, антитоксическим и бронхолитическим действием. Весьма перспективно изучение обмена ПАБК у больных туберкулезом в связи с тем, что больных туберкулезом длительно лечат большими дозами ПАСК-препарата, являющегося структурным и биологическим антагонистом ПАБК.

К сожалению, несмотря на важное значение ПАБК в жизнедеятельности и микобактерий туберкулеза и человека, исследование ее действия проводилось косвенными биохимическими методами, которые дают весьма приблизительные и недостоаточно точные данные. Весьма перспективным представляется изучение обмена ПАБК микробиологическим дрожжевым методом, предложенным Е. Н. Одинцовой, который может разрешить ряд существенных в теоретическом и практическом отношении вопросов.

Применение ПАБК с лечебной целью потерпело неудачу. В тех дозах, в которых ее назначали (от 2 до 40 г в сутки), она вызывала гастриты, лихорадочные реакции, дерматиты, дистрофические изменения со стороны паренхиматозных органов, агранулоцитоз. Поэто-

му терапия данным витамином группы В не нашла применения в клинической практике, тогда как новоканин, ее хлористоводородная соль, очень широко применяется во всех областях медицины.

Биотин. Исследования, проведенные Ф. А. Кручаковой (1968), весьма чувствительным микробиологическим методом, позволили установить у 100% больных с активным туберкулезом легких резкое снижение уровня биотина в крови. Химиотерапия препаратами I ряда ведет к дальнейшему снижению его содержания в крови у людей и в паренхиматозных органах экспериментальных животных.

Работ по применению биотина при химиотерапии туберкулеза нам встретить не удалось. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Витамин В₁₂ как катализатор ряда обменных реакций участвует в синтезе нуклеиновых кислот, холина, коэнзима А (КоА), регулирующих жировой и углеводный обмен. Во фтизиатрической клинике он имеет значение, поскольку выявлен его терапевтический эффект при гепатотоксических, нейротоксических реакциях, нарушении гемопоэза, иногда возникающих в процессе химиотерапии. В связи с этим и появились работы, посвященные изучению обмена витамина В₁₂ у больных туберкулезом.

Л. П. Фирсова (1959) отмечает повышение содержания его в крови у больных активным туберкулезом легких. В процессе специфической химиотерапии ею отмечена нормализация уровня витамина В₁₂ в крови. Однако данные других авторов не согласуются полностью с выводами Л. П. Фирсовой.

В. В. Добалинь (1956) наблюдала уменьшение концентрации витамина В₁₂ в крови при терапии тубазидом.

Также выявлено нарушение всасывания данного витамина из желудочно-кишечного тракта при терапии ПАСК.

Делая общий вывод о витаминном обмене у больных туберкулезом на разных этапах химиотерапии, следует признать, что и сам основной процесс и длительность применения туберкулостатических препаратов могут вести к дефициту ряда витаминов в организме, особенно при возникновении побочных реакций, что осложняет лечение.

Вместе с тем эффективная рациональная химиотерапия, устраняя туберкулезную интоксикацию и способст-

вляя нормализации различных сторон обмена макроорганизма, является действенным фактором нормализации метаболизма витаминов.

Исходя из изложенного выше, врач при выявлении больных с активным туберкулезом должен не сразу назначать поливитаминную терапию, а применять витамины с учетом тяжести заболевания и переносимости противотуберкулезных препаратов. Помимо витаминов, для устранения побочного действия противотуберкулезных препаратов врачом могут быть использованы и другие средства, использована смена лекарственной комбинации, разные методы введения туберкулостатических препаратов (см. главу V).

Из изложенного следует, что нарушения обмена витаминов играют большую роль в возникновении побочных реакций при применении противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом, поэтому рационально построенная витаминотерапия является существенным патогенетическим звеном, способствующим проведению непрерывной химиотерапии с целью достижения клинического излечения.

Глава IV

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ. ЧАСТОТА И СРОКИ ПОЯВЛЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

В настоящее время доказано, что наибольший терапевтический эффект при лечении больных туберкулезом обычно достигается при комбинированном и продолжительном применении специфических химиотерапевтических средств. К сожалению, из-за побочного действия во многих случаях длительное лечение ими проводить не удается. Поспешный отказ врачей от продолжения химиотерапии при возникновении побочных реакций не всегда обоснован и наносит большой ущерб лечению.

Современные химиотерапевтические препараты, оказывая бактериостатическое действие на микробную клетку, одновременно влияют на различные органы и системы человека, вызывают в них различные нарушения, которые и принято называть побочным действием лекарств. Побочное действие препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, может быть различным — с полным отсутствием видимых клинических его проявлений с минимальными, стертыми симптомами и с катастрофической картиной угрожающей жизни больного состояния, к счастью, редко встречающегося в клинике туберкулеза. Знание клинических проявлений побочного действия туберкулостатических средств и его реальной значимости для больного — основное условие рациональной химиотерапии, профилактики, а также устранения побочных реакций.

Выводы о частоте побочных реакций противотуберкулезных препаратов зависят не только от объективных данных, но и от разной их оценки. Так, А. С. Мамолат и И. Б. Бялик (1970) указывают, что при применении препаратов I и II ряда побочные реакции наблюдаются в 69% случаев, Л. П. Фирсова (1971) — 41,4%, а Н. С. Пилипчук (1970) — 13%. Такие противоречия объясняются тем, что одни исследователи учитывали, а

другие не учитывали все проявления побочных реакций. Нередко у больных может возникнуть ряд жалоб, не имеющих прямой связи с химиотерапией, обусловленных интеркуррентными заболеваниями, пищевой аллергией и другими моментами. Поэтому, прежде чем окончательно решить вопрос о наличии побочного действия того или иного противотуберкулезного препарата, необходимо установить обоснованность оценки жалоб больного и клинически определяемых симптомов. С этой точки зрения показателен приводимый Ferebee (1968) анализ материалов, полученных при назначении большому контингенту здоровых лиц изониазида с целью химиофилактики, а также плацебо—индифферентного вещества, по внешнему виду и вкусовым качествам сходного с изониазидом для контроля (табл. 22).

Таблица 22

Частота расстройств у здоровых лиц, получавших изониазид и плацебо (по данным Ferebee)

Виды расстройства	Группа больных, получавших изониазид (17 000)	Процент больных с побочными реакциями	Группа получавших плацебо (17 000)	Процент больных с побочными реакциями
Желудочно-кишечные расстройства	208	1,2	151	0,9
Сыпь	43	0,3	28	0,2
Другие расстройства	71	0,4	62	0,4
Плохое самочувствие	73	0,4	83	0,5
Всего...	395	2,3	324	2,0

Как видно из данных, приведенных в табл. 22, такие явления, как желудочно-кишечные расстройства, сыпь, ухудшение самочувствия и т. п., не всегда могут быть вызваны побочными реакциями на химиопрепараты. Поэтому для выбора эффективных средств лечения очень важна правильная оценка самочувствия и объективного состояния больного в процессе химиотерапии.

Напомним, что клиническая картина аллергических реакций в виде сыпи, лихорадочной реакции, эозинофилии отличается стереотипностью, независимо от фармакологических свойств медикамента. Клинические же проявления токсических реакций на противотуберкулез-

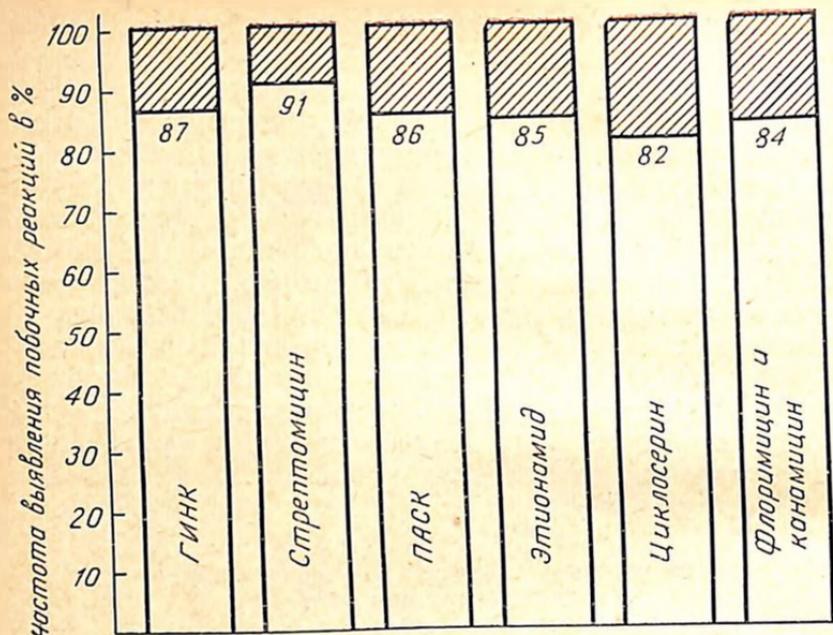


Рис. 13. Сроки клинического проявления побочных реакций после начала химиотерапии.

Белые столбики — первые 2 мес химиотерапии, заштрихованные — более поздние сроки.

ные препараты в значительной мере определяются фармакологическими свойствами применяемых лекарств и в известной мере носят особый для каждого препарата характер. Известно, что стрептомицин, дигидрострептомицин, флоримицин и канамицин отрицательно влияют в основном на VIII пару черепномозговых нервов, циклосерин — на центральную нервную систему, тубазид — на периферические нервные стволы и коронарные сосуды, этионамид, ПАСК и этоксид — на желудочно-кишечный тракт и т. д. Эти особенности помогают в ряде случаев без труда устанавливать, чем вызвано возникшее в процессе химиотерапии нарушение, и соответственно применять корректирующие средства, не прерывая химиотерапию. В тех случаях когда не удастся четко дифференцировать препарат, вызвавший определенные нарушения, приходится устраивать перерыв в лечении и спустя 2—3 дня одно за другим с интервалами назначать туберкулостатические средства, по результатам выявляя, какое из них служит причиной побочной реакции.

Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты
(по материалам I терапевтической клиники Центрального института
туберкулеза Министерства здравоохранения СССР
за 1955—1974 гг.)¹

Препарат	Средняя суточная доза (в г)	Число лечив- шихся (всего)	Из них с по- бочными ре- акциями	Побочные реакции (в %)			
				всего	устра- ны	ослабл- ны	полная непереноси- мость
I ряда							
ГИНК	0,6	2256	335	14,4	9,3	2,0	3,1
Стрептомицин	1,0	2005	568	28,4	14,0	6,1	8,3
ПАСК	9,0—12,0	1912	182	9,5	3,1	3,2	3,2
II ряда							
Этионамид	0,75	356	197	55,3	14,0	11,3	18,4
Циклосерин	0,75	402	142	35,3	17,0	8,0	10,3
Канамидин	0,1	220	59	26,8	6,4	9,0	11,4
Флоримидин	0,1	213	52	24,4	7,2	8,0	9,2
Пиразинамид	1,5—2,0	380	62	16,3	7,6	2,0	6,7
Тибон и салю- тизон	0,1	324	85	26,2	8,9	8,1	9,2
Этоксид	1,0—2,0	337	41	12,2	6,0	2,0	4,2
Капреомицин	0,1	34	11	32,3	16,3	9,9	6,1
Новые							
Рифампицин	0,45—0,6	241	33	13,7	7,0	2,6	4,1
Этамбутол	25 мг/кг	343	43	12,5	4,5	3,5	4,5

¹ Данные о частоте побочных реакций от гомологов указанных препара-
тов представлены в главе V.

Побочное действие противотуберкулезных препара-
тов клинически проявляется преимущественно в первые
2 мес химиотерапии (рис. 13). Это, очевидно, находится
в связи с адаптацией организма к извне вводимым ве-
ществам. Следует, однако, учесть, что инфильтративная
фаза процесса сама по себе является стадией аллерги-
ческой настроенности организма, способствующей повы-
шению его чувствительности к туберкулоостатическим
препаратам. Такой точки зрения вместе с нами придержи-
ваются Л. К. Симонян (1968), Е. А. Рабухин (1970),
И. С. Сергеев (1970) и др. Однако клинические наблю-
дения, а также изучение кишечной микрофлоры и обмен-
на витаминов группы В, проведенные Н. А. Шмелевым

с соавт. (1969), показывают, что появление отрицательного влияния противотуберкулезных препаратов на макроорганизм возможно и в более поздние сроки химиотерапии.

В табл. 23 приведена частота побочных реакций от применяемых в настоящее время в клинической практике противотуберкулезных препаратов за 20 лет наблюдения (с 1955 по 1974 гг. включительно) в I терапевтической клинике Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР.

Неустранимые побочные реакции наблюдаются гораздо чаще при назначении туберкулостатических препаратов II ряда (табл. 24).

Таблица 24

Частота неустранимых побочных реакций к 4-му месяцу химиотерапии больных туберкулезом (А. Gyslen, 1971)

Контингент наблюдавшихся больных с неустранимыми побочными реакциями	Противотуберкулезные препараты									
	изониазид	этамбутол	рифампицин	изоксизл	виоминин	морфазин-амид	ПАСК	стрептомицин	этионамид	циклосерин
Число лечившихся больных	3806	398	138	696	193	1045	2001	1066	1244	193
Процент неустранимых реакций	0,7	1,5	2,1	3,5	10,8	13,4	13,8	19,4	19,6	39,5

Аналогичные данные приводит А. Gyslen (1971), суммировавший результаты клинического наблюдения весьма значительного числа больных (см. табл. 24).

Максимальный процент неустранимых побочных реакций обуславливается этионамидом, канамицином и циклосерином, так же как в нашем исследовании.

Представляют интерес данные и об устранимых побочных реакциях, интенсивность которых можно уменьшить, даже свести на нет назначением корригирующих средств. К такой категории препаратов относится в первую очередь стрептомицин, который вызывает довольно часто эозинофилию, кожно-аллергические реакции и относительно редко ототоксические и вестибулярные расстройства.

Мы указали несколько завышенный процент побочных реакций от стрептомицина, поскольку при пониже-

нии слуха они выявляются только при аудиометрическом исследовании. Даже после полного восстановления костной проводимости терапия данным и другими ототоксическими антибиотиками (канамицин, виомицин и капреомицин) не возобновлялась. Подвергать риску больного нельзя, ибо при повторном понижении слуха после повторного назначения данных антибиотиков может наступить глухота. Такая же примерно тактика была при резко выраженных вестибулярных расстройствах.

По данным коллективных исследований, охвативших материалы 62 учреждений 11 союзных республик (Н. А. Шмелев, И. Г. Алябина, 1972), при химиотерапии больных со свежевыявленными деструктивными формами туберкулеза легких средний процент неустрашимых побочных реакций равняется шести. Следует учесть, что эти сведения относятся к контингенту ранее не леченных больных относительно молодого возраста (от 21 года до 50 лет), при котором относительно редко наблюдаются сопутствующие заболевания и нет такой сенсibilизации к лекарственным средствам, которая выявляется у больных с туберкулезным процессом большой давности и начинающимися уже органическими изменениями многих органов, особенно печени и почек.

Злоупотребление алкоголем как отрицательный фактор также сказывается на больных.

Для изучения частоты побочных реакций важен, конечно, анализ данных обо всех больных с активным туберкулезом, состоящих на диспансерном учете. В этом отношении выгодно отличается исследование Л. К. Симоняна (1968), основанное на результатах наблюдения за 1470 больными. Автор, анализируя частоту побочных реакций подряд у всех больных от препаратов I ряда, установил, что они возникают в 15,1% случаев от стрептомицина, в 14,2% — от изониазида и в 14% случаев — от ПАСК. Однако полная непереносимость наблюдается гораздо реже — в 5,1% случаев от стрептомицина, в 4,1% — от производных ГИНК и в 4,5% случаев от ПАСК. Была выявлена зависимость переносимости препаратов от возраста больных, которая оказалась примерно в 2 раза выше у лиц старше 50 лет по сравнению с лицами более молодого возраста. Их число заметно увеличивалось при наличии сопутствующих заболеваний.

Серьезную опасность для больных представляют гематологические реакции, особенно агранулоцитоз, который чаще отмечается у больных при лечении этоксином и тиацетазоном и гораздо реже при лечении другими туберкулостатическими средствами, а также анафилактический шок и капилляротоксикоз от противотуберкулезных антибиотиков.

Весьма серьезными могут быть функциональные нарушения печени больных при лечении пиразинамидом, рифампицином, этионамидом, реже изониазидом. С целью своевременного выявления этих нарушений необходимо систематическое исследование функции печени.

Частота побочных реакций у больного разного возраста и пола представлена в табл. 25.

Таблица 25

Частота побочных реакций на введение противотуберкулезных препаратов у больных различного возраста и пола

Возраст (годы)	Всего								
	лечившихся больных	из них с побочными реакциями		мужчин			женщин		
		абс. число	%	лечившихся больных	с побочными явлениями		лечившихся больных	с побочными явлениями	
					абс. число	%		абс. число	%
18—20	50	2	4,0	26	1	3,8	24	1	4,2
21—40	1380	199	14,4	712	118	15,2	668	81	12,1
41—60	854	170	20,2	542	129	23,8	312	51	16,0
Старше 60	116	41	36,6	76	31	43,4	40	10	25,0

Отмечено нарастание частоты побочных реакций с возрастом больных. Кроме этого, во всех возрастных группах отмечено преобладание побочных реакций среди мужчин и учащение реакций у них с возрастом. Объясняется это, по-видимому, в большей мере пристрастием мужчин к алкоголю, что ведет к поражению печени, а также преобладанием у них сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни, коронарной недостаточности, с явлениями ишемии миокарда).

Нами, как и большинством других фтизиатров (Д. Д. Яблоков, 1966; Л. К. Симонян, 1968; И. С. Сергеев, 1970; А. Е. Рабухин, 1970; Л. П. Фирсова, 1971, и др.), отмечено существенное нарастание частоты побочных реакций у больных с увеличением продолжительно-

сти заболевания. Больные со свежевыявленным, ранее не леченным туберкулезом легких, переносят противотуберкулезные препараты гораздо лучше, чем больные, у которых специфический процесс относительно давний. Большое значение имеет также наличие сопутствующих заболеваний (желудочно-кишечного тракта, печени, сердечно-сосудистой и нервно-эндокринной системы): в этом случае у больных и со свежевыявленными, и с хроническими формами туберкулеза частота побочных реакций возрастает примерно вдвое (табл. 26).

Таблица 26

Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты в зависимости от давности процесса и наличия сопутствующих заболеваний

Форма заболевания по давности	Общее число больных	Число больных с побочными реакциями					
		всего больных		без сопутствующих заболеваний		при сопутствующих заболеваниях	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Свежевыявленные нелеченные	1008	162	16,1	59	5,9	103	10,2
Хронические нелеченные	1392	270	19,4	89	6,4	181	13,0

Представляет интерес сравнительное изучение частоты побочных реакций в разные годы применения противотуберкулезных препаратов. Мы сопоставили результаты лечения больных в I терапевтической клинике Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР с интервалом в 10 лет (табл. 27). При этом выяснилось, что частота побочных реакций от препаратов I ряда возросла почти в 2 раза. Это объясняется, очевидно, тем, что их применяют уже сравнительно длительное время, очень широко и часто без желательных ограничений, причем не только для лечения, но и с целью химиопрофилактики. В связи с этим, при недооценке противопоказаний к их назначению, а возможно и ввиду развития гиперсенсibilизации к ним, стал фактом скачок в количестве обуславливаемых ими побочных реакций. Среди противотуберкулезных препаратов II ряда, кроме этоксида и циклосерина, наблюдается тенденция к снижению частоты побочных ре-

акций. Указанное явление, очевидно, объясняется улучшением технологии их производства, более строгим подходом врачей к их назначению (с учетом всех противопоказаний), а самое основное — ограничением их применения в связи с внедрением в клиническую практику менее токсичных их гомологов (протианамида и морфазинамида), а также резервных препаратов (этамбутола и рифампицина).

Таблица 27

Частота побочных реакций в разные годы применения противотуберкулезных препаратов

Препарат	Годы наблюдения					
	1960—1962			1970—1972		
	число больных	частота реакций		число больных	частота реакций	
		абс.	%		абс.	%
ГИНК	510	129	25,3	168	74	44,1
Стрептомицин	707	119	16,8	260	55	21,2
ПАСК	496	52	10,5	128	32	25,0
Этионамид	149	95	63,8	106	42	39,6
Пиразинамид	51	20	39,2	52	17	32,7
Циклосерин	75	21	28,0	94	38	40,4
Этоксид	118	8	6,8	41	10	24,4
Вiomицин	47	18	38,3	43	14	32,5
Канамидин	13	7	53,8	53	19	35,8

Проведя анализ клинических материалов о характере влияния отдельных противотуберкулезных препаратов, рассмотрим имеющиеся у нас данные о сравнительной частоте их побочного действия на различные органы и системы (табл. 28).

Наш материал выборочный, составленный по данным о больных, лечившихся в Центральном институте туберкулеза. Все же на основании этого материала врач может проследить, какие системы и органы поражаются в первую очередь при применении различных препаратов.

При сопоставлении наших данных с материалами других исследователей отмечен низкий процент диспепсических расстройств от ПАСК. Это объясняется тем,

что мы пользовались главным образом дозой ПАСК не 12 г, а 9 г и всегда назначали ее после еды, причем ПАСК больные запивали молоком.

Относительно высокий процент нефротоксических расстройств наблюдался от применения противотуберкулезных антибиотиков, но эти расстройства носили переходящий характер, проявлялись в виде микроальбуминурии и микрогематурии и в основном были следствием повышенной проницаемости сосудов в момент возникновения аллергических реакций.

Обращает на себя внимание сенсibilизирующее влияние противотуберкулезных антибиотиков, что выразилось в высоком проценте кожно-аллергических реакций, эозинофилии и бронхоспастических реакций при назначении стрепто-, флори-, кана- и капреомидина. Бронхоспастическим влиянием обладают также производные ГИНК и этамбутол. Наиболее раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт оказывал этионамид, поэтому в настоящее время его повсеместно заменяют менее токсичным его гомологом — протионамидом. Гепатотоксическое действие более выражено у пипразинамида, однако оно проявляется при назначении других препаратов. Так, наиболее тяжелые случаи гепатотоксических реакций мы наблюдали при комбинации рифампицина с изониазидом. У больных имел место даже печеночно-почечный блок, который у 4 больных привел к летальному исходу. Более подробно характер патологических отклонений со стороны различных органов и систем под влиянием специфической химиотерапии изложен в специальных подразделах настоящей главы.

Резюмируя полученные материалы по данному разделу, можно прийти к следующему заключению. Частота и выраженность побочного действия противотуберкулезных препаратов определяются, помимо фармакологических свойств применяемых лекарств, индивидуальными особенностями больного (возраст, пол, характер, давность туберкулезного процесса, наличие сопутствующих заболеваний), а также тактикой при назначении лечения. Поэтому врачу для выбора наиболее рациональной лекарственной комбинации необходимо в каждом случае внимательно знакомиться с анамнезом больного и проводить тщательное клинико-лабораторное, а также рентгенологическое обследование.

Влияние противотуберкулезных препаратов на кожу и слизистые оболочки

Понятие медикаментозной экзантемы и энантемы существует уже несколько столетий. Это и понятно, ибо кожа и слизистая оболочка рта доступны для непосредственного наблюдения и немедленно привлекают внимание врача при возникновении на них патологических изменений. Последние могут быть разнообразными и симулировать всевозможные кожные заболевания. Не случайно, Г. Маждраков и П. Попхристов (1973) указывают, что более 20% лиц, обращающихся в клинику кожных болезней Софийского медицинского института, — это больные с лекарственными дерматитами.

Противотуберкулезные препараты, все без исключения, также могут вызывать различные изменения кожи и слизистых оболочек, в первую очередь вследствие медикаментозной аллергии. Генез их может быть разнообразным. Marghesku (1973) считает, что высыпания на коже геморрагического характера при приеме производных ГИНК могут быть следствием повышения проницаемости кожных капилляров, а появление угревидной сыпи на коже после назначения изониазида и тиосемкарбазона — результатом гормональной перестройки организма, фототоксическим эффектом применения ПАСК, антибиотиков широкого спектра действия, а также следствием фотоаллергизирующего действия препаратов на организм.

Наиболее часто медикаментозная патология кожи и слизистых оболочек наблюдается у лиц с нарушением обмена, в связи с сопутствующей патологией почек, печени, желудочно-кишечного тракта и других органов.

В большинстве случаев кожные высыпания сопровождаются зудом, причем зуд может явиться предвестником предстоящего дерматита. Поэтому врачу необходимо выяснить, каким лекарством он вызван, временно отменить его и назначить антигистаминные препараты.

Эритема чаще множественна. Это обычно быстро проходящее, самое безобидное проявление медикаментозной аллергии. Уртикарная сыпь держится дольше, иногда требует смены лекарственной комбинации.

Везикулезные, буллезные изменения наиболее часто наблюдаются у высокосенсибилизированных лиц, в основном при парентеральном назначении антибиотиков,



Рис. 14. Крупнопетехнальная сыпь, местами образующая подкожные кровоизлияния, выявившаяся после первой инъекции 0,5 г стрептомицина больной Г.

особенно стрептомицина и этноамида. В ряде случаев указанные изменения сопровождаются значительными кровоизлияниями под кожу, которые могут возникнуть уже после первой же инъекции стрептомицина (рис. 14). Это проявление лекарственной аллергии при очень высокой чувствительности капиллярной сети к данному антибиотику. В таких случаях химиотерапия должна быть немедленно прекращена и об этом сделана отметка в истории болезни и в карте химиотерапии. Повторное введение данного антибиотика у высокочувствительных лиц опасно и может даже привести к развитию анафилактического шока.

Проявлением повышенной медикаментозной аллергии является также отек Квинке. По данным Г. Маждракова и П. Попхристова (1973), он вызывается в основном стрептомицином и тиацетазоном и наблюдается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин. По нашим наблюдениям, отек Квинке наблюдается преимущественно у женщин. Однако мы наблюдали его и при применении всех противотуберкулезных препаратов (как парентерально, так и внутрь).

В результате развития дисбактериоза и последующего гиповитаминоза под влиянием применения изониазида, а также этноамида может развиваться типичная картина пеллагры. Она, однако, быстро ликвидируется после назначения больным никотинамида.

По данным Л. П. Фирсовой (1971), поражения кожи и слизистых оболочек у 198 обследованных ею больных с медикаментозной аллергией наблюдались в 84,8% случаев.

Они были по клиническим проявлениям весьма разнообразны, обнаруживаясь в виде зуда, крапивницы, эритематозных и везикулярных высыпаний. У отдельных больных наблюдался эксфолиативный дерматит, иногда сопровождавшийся энантемой слизистой оболочки полости рта, потерей вкуса. У одного больного отмечалось высыпание типа herpes на коже лба, имели место случаи обострения экземы и псориаза. У некоторых больных кожные высыпания сопровождались отеком подкожной клетчатки либо конъюнктивитом. У 4 больных отмечена геморрагическая пурпура.

А. Е. Рабухин (1970) отмечал среди наблюдаемых им 1487 больных с различными формами туберкулеза в 19,9% случаев аллергические реакции, которые в большинстве проявлялись изменениями на коже в виде эритематозного, пятнисто-папулезного, уртикарного или эксфолиативного дерматита, реже стоматита. В отдельных случаях они сопровождались и общими реакциями: эозинофилией, лихорадкой и др. По данным А. Я. Цигельника с соавт. (1972), поражения кожи и подкожной клетчатки составили 50% клинических проявлений побочного действия противотуберкулезных препаратов. При этом изолированный кожный зуд наблюдался у 92 из 723 больных, крапивница — у 23, кожные высыпания разнообразного характера — у 217 больных.

Следует отметить, что у медицинских сестер, занятых инъекциями лекарств или работающих в аэрозольном кабинете, как и у лиц, занятых производством антибиотиков, нередко также развивается медикаментозная аллергия и наблюдаются разнообразные кожные высыпания, вплоть до распространенного тяжелого дерматита, иногда сопровождающегося конъюнктивитом и бронхоспастическим синдромом. В таких случаях гипосенсибилизирующая терапия неэффективна. Основное средство ликвидации указанных проявлений медикамен-

тозной аллергии — смена работы, прекращающая контакт с антибиотиками.

В ряде случаев симптомокомплекс кожных изменений полностью напоминает самостоятельное дерматологическое заболевание, в частности, красный плоский лишай при приеме ПАСК, синдром красной волчанки при назначении изониазида, либо стрептомицина. Стрептомицин, вио-, канамицин и пенициллин после 10—12 инъекций могут обусловить высыпание скарлатиноподобной экзантемы. Нередко это может быть следствием тромбоцитопении, поэтому в указанных случаях очень важно определение числа кровяных пластинок на высоте побочной реакции.

Randa, Kumar, Rani (1974), Radindran, Joshi (1974) в Индии наблюдали у больных туберкулезом тяжелый некроз кожи, распространенный дерматит, обусловленные гиперсенсibilизацией к тиоацетазону. У жителей Африки, больных туберкулезом, описано развитие синдрома Стивенса—Джонсона (появление тяжелого эритематозного поражения слизистых оболочек губ, полости рта, конъюнктивы, а иногда и половых органов при назначении тиосемикарбазона).

Помимо изменений кожи, прием противотуберкулезных препаратов обуславливает лекарственные поражения придатков кожи (выпадение волос, ломкость ногтевых пластинок, поражение сальных и потовых желез).

Т. Н. Андрианов, Т. В. Боканова и В. И. Лукашова (1974) выделили поражения полости рта при: 1) медикаментозной аллергии (различные поражения слизистой оболочки полости рта, языка, десен); 2) лекарственных интоксикациях; 3) лекарственных дисбактериозах и суперинфекции.

При назначении производных ГИНК и тиосемикарбазона Г. Маждраков и Г. Попхристов (1973) наблюдали изменение ногтей в форме часовых стекол. После применения производных ГИНК и глюкокортикоидных гормонов отмечается выпадение волос. Наружные высыпания при этом могут быть не только следствием гормональной перестройки, но и гипертрофии сальных желез. Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается после применения почти всех туберкулостатических препаратов, но чаще после этамбутола и пиразинамида. В таких случаях появляются металлический привкус во рту, чувство жжения, изменение вкусовых ощущений,

может развиваться также кандидамикоз слизистой оболочки полости рта. Кандидамикоз — это следствие нарушения эубиоза и подавления бактериальной микрофлоры полости рта, которая вырабатывает ряд защитных ферментов.

Кроме того, отмечаются характерные изменения слизистой оболочки языка. Яркий блестящий красный язык — чаще всего следствие возникшего дефицита витамина В₁₂. Черный ворсинчатый с гипертрофией слизистой оболочки — следствие развившегося недостатка никотиновой кислоты, первый предвестник пеллагры. Особенно часто возникают стоматиты при наличии различных металлов в полости рта (коронки, мостовидных протезов и т. д.) в результате электрогальванического эффекта. Последний стимулируется назначенными лекарствами.

Деятельность слюнных желез также может измениться: у одних больных наблюдается гиперсаливация, у других, наоборот, ощущение сухости во рту. Необходимо помнить, что производные тетрациклина дают желтую окраску неба и слизистой оболочки рта. Это очень существенно, тем более, что производные тетрациклина вызывают понижение аппетита и ряд других диспепсических расстройств, которые можно принять за начальные признаки лекарственного гепатита.

Контактные дерматиты могут возникнуть от применения мазей, содержащих антибиотики (в частности, стрептомицина и пенициллина). Однако не следует забывать, что у женщин контактные дерматиты появляются от злоупотребления косметическими средствами, включающими соли тяжелых металлов (ртуть, висмут). Поэтому в случаях, когда у больных выявляются реакции, особенно с кожными проявлениями, при химиотерапии туберкулеза, косметические средства необходимо отменить.

Липодистрофии, как правило, противотуберкулезные антибиотики не вызывают, поскольку их вводят внутримышечно. Липодистрофия наблюдалась лишь у лиц, страдающих сопутствующим диабетом и получающих инъекционно инсулин; ее можно избежать, если постоянно менять места введения препарата.

Следует указать, что витамины и кортикостероидные гормоны, используемые для устранения побочного действия лекарств, тоже могут вызвать разнообразные вы-

сыпания на коже. Никотиновая кислота, а также тиамин и витамин В₁₂ вызывают зуд и экзантему. После назначения кортикостероидных гормонов могут наблюдаться угревидная сыпь, выпадение волос, появление красных полос, чаще на коже живота и бедрах. Таким образом, не все наблюдаемые изменения со стороны кожи и ее придатков следует приписывать действию противотуберкулезных препаратов.

Для профилактики кожных изменений следует хорошо знать анамнез больного, в необходимых случаях своевременно отменять косметические средства. Применение антигистаминных препаратов в большинстве случаев способствует быстрой ликвидации кожных высыпаний и зуда. При дерматитах необходим перерыв в химиотерапии, а иногда назначение на короткий срок антигистаминных средств, а при отсутствии эффекта глюкокортикоидных препаратов.

Влияние противотуберкулезных препаратов на нервную и эндокринную системы

У больных туберкулезом легких наблюдаются различные вегетативные дисфункции и изменения со стороны высшей нервной деятельности. Многочисленные морфологические и биохимические исследования, которые проводили с конца XIX столетия, выявили изменения различных отделов периферической и центральной нервной системы, в значительной мере усугубляющие патологические расстройства, обусловленные специфической патологией легких. На значительных контингентах больных показано, что симптомы выраженной туберкулезной интоксикации, как будто зависящие только от вегетативных дисфункций, уменьшаются после назначения им средств (например, брома, кофеина), обладающих непосредственным действием на кору головного мозга. Таким образом, двусторонняя зависимость функционального состояния внутренних органов и центральной нервной системы подтверждена и в клинике туберкулеза.

Изменения как периферической, так и центральной нервной системы возникают уже в ранних стадиях туберкулеза. При остро протекающих процессах кора головного мозга поражается раньше других его отделов. Изменения в гипоталамической области нарастают

пропорционально давности заболевания. Продолговатый мозг, где расположены основные вегетативные центры, также претерпевает значительные изменения.

Выраженные изменения наступают и в эндокринной системе, обуславливая в основном гипофункцию надпочечников (и коркового, и мозгового слоев), поджелудочной железы, гипофиза, половых желез и др.

Несомненно, нейро-эндокринные нарушения усугубляют течение туберкулезного процесса. Эффективная химиотерапия, способствуя излечению большинства больных со свежевыявленными процессами, снимая остроту туберкулезной интоксикации у больных с хроническими формами туберкулеза, в значительной мере способствует уменьшению патологических сдвигов в нервной и эндокринной системах.

Однако длительная комбинированная химиотерапия, оказывая не только положительное, но и отрицательное действие на макроорганизм, способна вызывать нарушения в деятельности нервной и эндокринной систем. Клиницисту необходимо своевременно распознать указанные нарушения, чтобы предупредить такие грозные осложнения, как потеря зрения, слуха, параличи, психические расстройства, и своевременным назначением корректирующих средств дать возможность продолжить химиотерапию до клинического излечения больного.

Вегетативная дисфункция у больных туберкулезом проявляется в изменении кожной чувствительности, колебаниях потоотделения и температуры на различных участках тела, изменении характера кожного дермографизма и т. д. Указанные сдвиги обычно устраняются у большинства больных к концу курса эффективной химиотерапии. Однако у отдельных больных под влиянием применяемого медикаментозного лечения вегетативные дисфункции усугубляются.

Периферические невриты, проявляясь вначале в виде едва заметных парестезий в области верхних либо нижних конечностей, при продолжении химиотерапии без корректирующих средств могут завершиться не только атрофией мышц, но и параличом. Возникновение их зависит и от прямого нейротоксического действия лекарств, и от возникающего гиповитаминоза В₁, В₆, В₁₂, никотиновой и пантотеновой кислот и др. (В. Г. Гольдштейн и др., 1971; Golder, Golder, 1970, и др.). Чаще всего периферические невриты возникают

при применении производных ГИНК, особенно тубазида, так как он создает наиболее высокие пики концентрации препарата в крови. С повышением дозы тубазида пропорционально возрастает частота периферических невритов (Е. М. Гриншпунт, 1959; П. П. Церлюк, 1974; Biehl, Vilter, 1954). Противотуберкулезные препараты могут оказать отрицательное влияние и на черепномозговые нервы (чаще всего на I и VIII пары).

Применение стрептомицина в клинической практике, когда его в сутки применяли в дозе 2 г, сопровождалось понижением остроты зрения. После назначения его в дозе 1 г осложнения такого рода наблюдаются исключительно редко.

Использование этамбутола — высокоэффективного препарата — вызывает нарушение цветоощущения, сужение полей зрения и в ряде случаев уменьшения остроты зрения (В. Н. Адамович и др., 1973; Sergeant, Samart, 1973). Учитывая, что указанные изменения при своевременной диагностике обратимы, проводить терапию этамбутолом в ряде случаев можно и нужно, но при условии ежемесячного контроля окулиста за состоянием зрения больного.

Противотуберкулезные антибиотики (стрептомицин, дигидрострепто-, вио-, кана- и капреомицин) оказывают токсическое влияние на VIII пару черепномозговых нервов, обуславливая нарушение слуха и вестибулярные расстройства. При этом стрептомицин действует отрицательно в основном на вестибулярную ветвь, все остальные — на слуховую ветвь VIII пары черепномозговых нервов. Наименьшим ототоксическим эффектом из противотуберкулезных препаратов обладает пасомицин (комплексное химическое соединение дигидрострептомицина с ПАСК). По данным Э. С. Степаняна, С. С. Гаврильева и Л. В. Голициной (1967), осложнения от пасомицина наблюдаются не только реже, но и отличаются большей обратимостью, в то время как нарушения после лечения вио- и канамицином оказываются чаще необратимыми.

Сдвиги со стороны слуха объясняются в данных случаях особенностями проницаемости гисто-гематических барьеров. В эндолимфе внутреннего уха возникают концентрации препарата, иногда в 50—100 раз превышающие таковые в крови. Необходимо учитывать так-

же возможность кумуляции лекарств в организме при нарушении функции почек. Это может усугубить ототоксический эффект противотуберкулезных антибиотиков (Н. В. Великорусова, С. М. Эйдельштейн, 1971; Cognel-Dular, 1970). При таких обстоятельствах указанные антибиотики без острой необходимости не должны назначаться. В случаях, когда приходится их применять по жизненным показаниям, необходимо тщательное наблюдение за функциональным состоянием почек, включая пробу Тареева — Реберга.

Daylal, Shanta (1970) отмечают, что тиацетазон исключительно редко вызывает нарушения слуха и равновесия. Он, однако, заметно потенцирует ототоксическое действие стрептомицина.

Следует иметь в виду, что понижение слуха не ощущается больными и выявляется только при аудиометрическом исследовании, так что его необходимо производить ежемесячно в процессе лечения указанными противотуберкулезными антибиотиками. Если этого сделать нельзя, следует выяснить состояние слуха больного путем разговора шепотом, проверку того, как он слышит тикание ручных часов, отмечает ли шум или звон в ушах. Выясняемые такими путями симптомы могут сигнализировать об ототоксическом действии препарата. При своевременной отмене антибиотиков слух обычно восстанавливается. При применении дигидрострептомицина, канамицина понижение слуха иногда прогрессирует даже после прерывания терапии, а в ряде случаев даже заканчивается глухотой.

Вестибулярные нарушения также надо диагностировать своевременно. Для этого следует систематически при обходах проверять наличие нистагма у больного, определять пальце-носовую и коленно-пяточные пробы. Особенно показательны сенсibilизированная проба Ромберга и проверка способности больного ходить с закрытыми глазами. Вестибулярные нарушения при своевременной отмене антибиотиков и назначении пантотената кальция (по 0,2—0,4 г 2 раза в сутки) в большинстве случаев обратимы. В противном случае они прогрессируют и вызывают ряд осложнений — чувство тошноты и даже рвоту при движениях и поворотах головы. При поздней отмене антибиотиков указанные нарушения сохраняются довольно длительно и могут привести к петрудоспособности.

Характер нейротоксических осложнений зависит от ряда моментов: эмоциональной настроенности больного, приверженности его к алкогольным напиткам, перенесенных в прошлом заболеваний, черепно-мозговых травм. Существенное значение имеет также функциональное состояние печени и почек (особенно последних). Поэтому врач, проводящий длительную химиотерапию, должен учитывать все перечисленные выше моменты.

Нейротоксические осложнения, как уже было отмечено, определяются и структурными особенностями лекарства. По-разному действуют не только различные препараты, но даже гомологи одного и того же препарата, например, D- и DL-циклосерин. Частые психические расстройства при назначении DL-циклосерина послужили основанием для его исключения из клинической практики. D-циклосерин продолжает широко применяться в клинической практике. Гомолог циклосерина теривалидин (теризодон) почти ни у кого не вызывает психических расстройств (Н. А. Шмелев, Л. Н. Шабалова, В. П. Колосовская, 1975). То же можно сказать об этионамиде и его гомологе протионамиде. Последний реже вызывает не только желудочно-кишечные, но и нейротоксические расстройства. Поэтому во всем мире переходят от терапии этионамидом к использованию протионамида.

Указанное важно помнить врачам особенно при применении новых препаратов, поскольку тщательное наблюдение за больным и своевременное лабораторное и функциональное обследование дают возможность предупредить развитие ряда серьезных осложнений.

Существенное дополнение к имеющимся данным о состоянии высшей нервной деятельности у больных туберкулезом легких представляют результаты электроэнцефалографического исследования. Электроэнцефалография (ЭЭГ) позволяет с достаточной полнотой регистрировать динамику нервных процессов коры и подкорковых образований головного мозга и выявлять сдвиги функционального состояния центральной нервной системы. Проведенные электроэнцефалографические исследования (Л. Н. Шабалова, 1967) показали, что при туберкулезе легких наблюдаются в основном диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. Изменяются частота и амплитуда основ-

ных корковых ритмов, нарушается их пространственное распределение, сглаживаются зональные различия, изменяется реакция на стимуляцию. Эти изменения свидетельствуют об изменении функционального состояния центральной нервной системы.

В процессе эффективной химиотерапии сдвиги, определяемые на ЭЭГ, постепенно сглаживаются.

Более грубые изменения ЭЭГ регистрируются у больных с длительно текущими распространенными формами туберкулеза легких. Они, по-видимому, связаны не только с функциональными, но и с морфологическими изменениями различных отделов головного мозга. Установлено также нарушение уравновешенности основных корковых процессов при туберкулезе (Л. Н. Шабалова, 1967; Н. В. Челнокова, 1968; Е. Г. Волобуева, 1973, и др.).

При изучении психики у больных туберкулезом выявлено, что у части из них могут наблюдаться психоневрологические нарушения: повышенная чувствительность, раздражительность, нарушения в волевой сфере и памяти, эмоциональная лабильность, снижение работоспособности, расстройство сна. Наиболее частым проявлением психоневрологических нарушений при туберкулезе легких является астения. Степень ее выраженности коррелирует с остротой и тяжестью заболевания.

Применение специфической химиотерапии изменило клинику и течение туберкулезного процесса и оказало значительное влияние на ход дистрофических изменений в нервной ткани и в связи с этим на физиологические, а также патофизиологические процессы в организме больного.

В клинике функциональные сдвиги наступают настолько избирательно и рано, что причину их трудно объяснить только результатом бактериостатического действия препаратов, хотя оно и является бесспорным. Наряду с туберкулостатическим эффектом многими авторами доказана стимулирующая роль антибактериальной терапии на нервнорегуляторные процессы, эндокринную систему, функцию печени, ферментативные процессы и обмен веществ, ретикулоэндотелиальную и другие системы (Н. А. Шмелев, 1955; М. А. Клебанов, О. Р. Драбкина, 1955; А. Е. Рабухин, 1970, и др.).

Электроэнцефалографические исследования показали, что стрептомицин и рифампицин, оказывая влияние

на центральную нервную систему, способствуют снижению подвижности корковых процессов, а тубазид, циклосерин и его гомолог теризидон, а также этионамид, этамбутол, наоборот, ее повышают (Н. А. Шмелев, Л. Н. Шабалова, 1970, 1974).

Клинические наблюдения Н. А. Шмелева (1953), А. Д. Семенова (1957), А. Е. Рабухина (1970) и др. позволили установить, что производные ГИНК также оказывают влияние как на высшие, так и на вегетативные отделы нервной системы. Применение тубазиды и ее производных может сопровождаться побочными реакциями со стороны не только периферической, что было отмечено выше, но и центральной нервной системы. В этих случаях наблюдаются эйфория, бессонница или сонливость, головные боли, снижение памяти, изредка развитие психозов. Organic (1959) наблюдал три случая острого психоза у больных, получавших изониазид в суточной дозе 12 мг/кг.

Lereule с соавт. (1951) при изучении психического статуса у 621 студента, получавших изониазид в суточной дозе 5—6 мг/кг, выявил психические расстройства в 4% случаев, причем у 9 из 16 студентов возникали галлюцинации. Названные авторы указывают, что среди больных с психическими нарушениями преобладали лица с очень низкой концентрацией изониазида в крови. В этих случаях можно думать об аллергически-антигенной природе развития психоза, обусловленной, видимо, комплексообразованием ГИНК с белками сыворотки крови.

Применение циклосерина может сопровождаться неврологическими и психическими расстройствами (Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян, 1959; И. И. Король, 1966; В. В. Уткин, 1968).

Muthhalter (1970) отмечает, что циклосерин обладает высокой эпилептогенной способностью. Однако, по нашим наблюдениям, подобные расстройства возникали под влиянием провоцирующих моментов: перегрева на солнце, воздействия горячего душа, употребления алкоголя.

Имеются сведения о побочных реакциях со стороны нервной системы и при лечении этионамидом, проявляющихся периферическими невритами, психозами, чаще депрессивными состояниями (Л. П. Федоров, 1973). Loikas, Rousses (1970) указывают на осложнения со стороны

зрения в 1% случаев при лечении этамбутолом в суточной дозе 15—20 мг/кг (анализировались результаты лечения 930 больных). Патологические изменения касались в основном сетчатки (область желтого пятна) и зрительного нерва. Они обычно затягивались и сохранялись 3—8 мес после прекращения терапии этамбутолом. Систематический ежемесячный офтальмологический контроль при лечении этамбутолом обязателен, поскольку своевременно выявленные нарушения зрения полностью регрессируют после отмены данного антибиотика или перерыва в лечении им.

Vaseska (1971) установил, что этамбутол иногда вызывает нарушения не только I пары, но и V и VIII пар черепномозговых нервов, что может проявляться в извращении вкусовых ощущений и вестибулопатиях. Рифампицин, кроме гепатотоксического действия, может вызывать появление чувства тяжести в голове (З. И. Гинзбург, 1971).

Побочные реакции нейротоксического характера на туберкулостатические препараты имеют отражение на ЭЭГ в виде ухудшения основных ее параметров, появления аномальной активности, изменения реакции на стимуляцию. По данным ЭЭГ возможно выявить предвестников побочных реакций до их клинического проявления (Н. В. Челнокова, 1968; Н. В. Шмелев, Л. Н. Шабалова, 1970; И. Г. Волобуева, 1973).

Таблица 29

Частота побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких в зависимости от применяемых препаратов

Препараты	Число больных	Число ЭЭГ	Побочные реакции			
			токсические		аллергические	
			абс. число	%	абс. число	%
Стрептомицин	30	118	2	6,7	1	3,3
Тубазид	56	192	8	14,3	2	3,8
Циклосерин	65	334	27	41,5	—	—
Этамбутол	30	177	1	3,3	5	16,7
Рифампицин	26	94	—	—	—	—
Теривалидин	26	112	4	15,4	—	—

У 50 из 233 больных туберкулезом легких, обследованных нами в процессе комбинированной химиотерапии,

Характер побочных реакций

Клиническое выражение побочных реакций	Число больных	Препарат, вызвавший побочную реакцию	Сроки возникновения побочных реакций	Число больных с наличием изменений в исходных ЭЭГ
Головная боль, повышенная раздражительность, бессонница	9	Циклосерин	3 дня	9
		Тубазид	2 дня	
		Стрептомицин	9 дней	
Чувство легкого опьянения, возбуждения	5	Циклосерин	10 дней	4
		Тубазид	3 нед.	
Рассеянность, снижение памяти	3	Циклосерин	2 нед.	3
		Теривалидин	7 нед.	
Тремор кистей рук, смена настроения	2	Циклосерин	7 нед.	2
Сонливость, вялость	8	Циклосерин	1 нед.	7
		Тубазид	6—8 нед.	
Галлюцинации зрительные и слуховые	1	Циклосерин	21 нед.	1
Резкое возбуждение	4	Циклосерин	10 дней	2
			1 нед.	
			12 нед.	
Депрессивное состояние	1	Этамбутол	12 нед.	—
Головокружение, тошнота	6	Стрептомицин	5 нед.	3
		Тубазид	5 дней	
		Теривалидин		
Припадок эпилептического характера	3	Циклосерин	5 дней	2
			32 нед.	
Кожные высыпания, зуд	5	Стрептомицин	4—5 нед.	2
		Тубазид		
		Этамбутол		
Усиление бронхиального спазма	3	Этамбутол	3—7 нед.	2

наблюдались побочные реакции нейротоксического и аллергического характера (табл. 29).

Побочные реакции нейротоксического характера отмечались почти в 5 раз чаще, чем аллергические. Большое число нейротоксических реакций наблюдалось у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. Распределение побочных реакций при лечении различными препаратами представлено в табл. 30.

Наибольшее число побочных реакций установлено нами при лечении циклосерином (около 42%).

и изменения ЭЭГ при них

Число больных с ухудшением показателей ЭЭГ в начале лечения	Изменения ЭЭГ при побочных реакциях			
	частота основных ритмов	амплитуда основных ритмов	реакция на стимуляцию	появление аномальной активности
5	Учащение	Снижение	Усвоение только высоких частот	Тета-волны в передних и центральных отделах
5	»	Увеличение	Усвоение более четко и только высоких	—
3	Замедление	»	Исчезла реакция условия ритма	Тета-ритм в передних отделах
2	»	Без изменений	Усвоение суженного диапазона	»
3	»	Снижение	Извращенная реакция на стимуляцию	Появление тета-волн в передних и центральных отделах
1	»	»	Исчезла реакция усвоения ритма	»
2	»	Увеличение	Извращенная реакция на стимуляцию	Диффузные тета-волны
—	»	Снижение	—	—
2	»	»	Без изменений	Тета-волны (вспышки), темя, затылок, висок
1	Учащение	Снижение	Расширение диапазона усвоения	Тета-волны (вспышки)
—	»	»	Сужение диапазона	—
2	Замедление	Без изменений	То же	Тета-волны в теменных и затылочной области

При терапии теривалидином у 3 больных сохранились жалобы на раздражительность, снижение памяти; нарушение сна, возникшие ранее, еще при применении циклосерина. На электроэнцефалограмме этих больных регистрировались аномальная активность, выраженные изменения основных параметров ЭЭГ, объективирующие плохую переносимость препаратов.

При лечении рифампицином побочных реакций не наблюдалось.

Характер побочных реакций при лечении изучаемыми

препаратами и изменения ЭЭГ при них представлены в табл. 30.

Наиболее часто побочные реакции наблюдались в первый месяц лечения, т. е. в период «налаживания» терапии. Они в большинстве случаев возникали у тех больных, у которых на исходной ЭЭГ были выявлены выраженные изменения (в 74% случаев).

У 26 больных ухудшение показателей ЭЭГ было отмечено в первые дни приема противотуберкулезных препаратов. В процессе дальнейшего лечения у этих больных развились побочные реакции нейротоксического характера. Во всех случаях возникшие побочные реакции сопровождались ухудшением показателей ЭЭГ в виде резкого снижения или увеличения частоты и амплитуды основных корковых ритмов, изменения реакции усвоения ритма.

Электроэнцефалографические данные в процессе лечения позволяют следить за изменениями функционального состояния центральной нервной системы больных, а вместе с тем и за появлением побочных реакций нейротоксического и аллергического характера на туберкулостатические препараты.

Побочные реакции нейротоксического характера от туберкулостатических препаратов имеют отражение на электроэнцефалограмме в виде резкого ухудшения основных параметров, появления патологической активности, изменении реакции усвоения ритма, появлении парадоксальной реакции на стимуляцию. Эти изменения достаточно типичны и могут использоваться как ранний тест при диагностике побочных реакций.

Наиболее выраженные электроэнцефалографические изменения наблюдались при тяжелых нейротоксических реакциях (резкое возбуждение, сонливость).

Обращает на себя внимание тот факт, что при лечении циклосерином и тубазидом нейротоксические реакции выражались у одних больных в виде резкого возбуждения, у других — сонливости и заторможенности. Анализ исходных клинических и электроэнцефалографических данных показал, что развитие нейротоксических осложнений у больных зависит от исходного функционального состояния центральной нервной системы, от наличия сопутствующих заболеваний (неврастенический синдром, астения, посттравматическая энцефалопатия), отягощающих факторов (злоупотребления алкоголем и

др.). Поэтому терапевтическую тактику следует строить с учетом этих моментов.

В качестве примера приводим ЭЭГ 2 больных с побочной реакцией на тубазид (рис. 15, 16).

Данные электроэнцефалографического исследования больных в динамике позволяют проследить за изменениями функционального состояния центральной нервной системы на различных этапах лечения.

Ухудшение показателей ЭЭГ после приема первой разовой дозы изучаемого препарата указывает на вероятность возникновения побочного действия от данного препарата в процессе дальнейшего его применения.

Систематический электроэнцефалографический контроль в процессе химиотерапии позволяет выявить предвестников побочных реакций нейротоксического характера раньше их клинического проявления. Своевременное уменьшение дозы препарата либо смена его, а также назначение корригирующих средств позволяют продолжить эффективную терапию.

В клинике туберкулеза с помощью специальных тестов выявляются симптомы, указывающие на эндокринные расстройства, которые находят четкое отображение при гистологическом исследовании желез внутренней секреции (О. А. Уварова, 1961).

Пробы с использованием адреналина, инсулина, туберкулина (Л. М. Модель, 1952) позволили выявить у больных туберкулезом обменные нарушения, связанные с эндокринопатиями. Они довольно отчетливо выявляются при клинико-биохимическом исследовании, указывая на изменение функции мозгового и коркового слоев надпочечников, щитовидной, поджелудочной и половых желез. Особенно отчетливы нарушения, вызванные гипопункцией коры надпочечников, которые обуславливают не только симптомокомплекс гипокортицизма у больных, но и сниженную их сопротивляемость инфекциям.

Возможность лекарственных поражений эндокринной системы в последние годы заметно возросла не только в связи с более широким применением в медицинской практике гормональных препаратов, которые вносят дискоординацию в слаженную систему обменных процессов, но и вообще с полипрагмазией. Она особенно ощутима в клинике туберкулеза, где врач вынужден в течение многих месяцев, а иногда и лет назначать ряд специфических и симптоматических средств, что с несомненно-

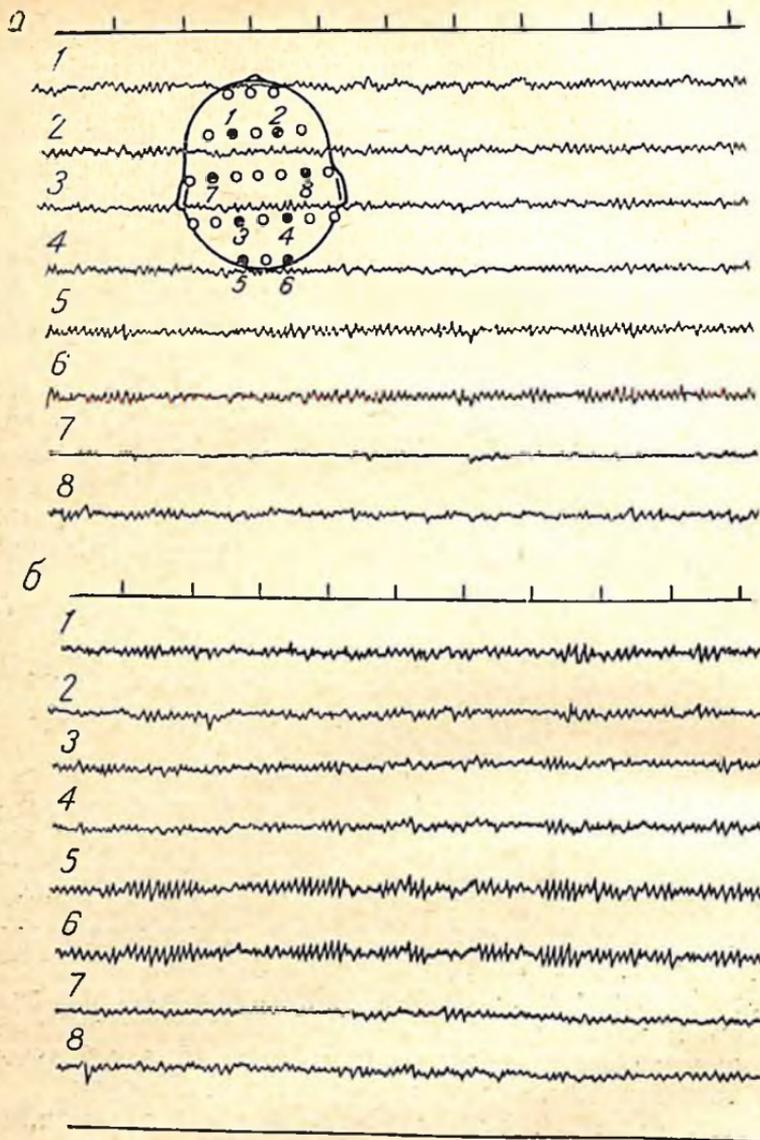
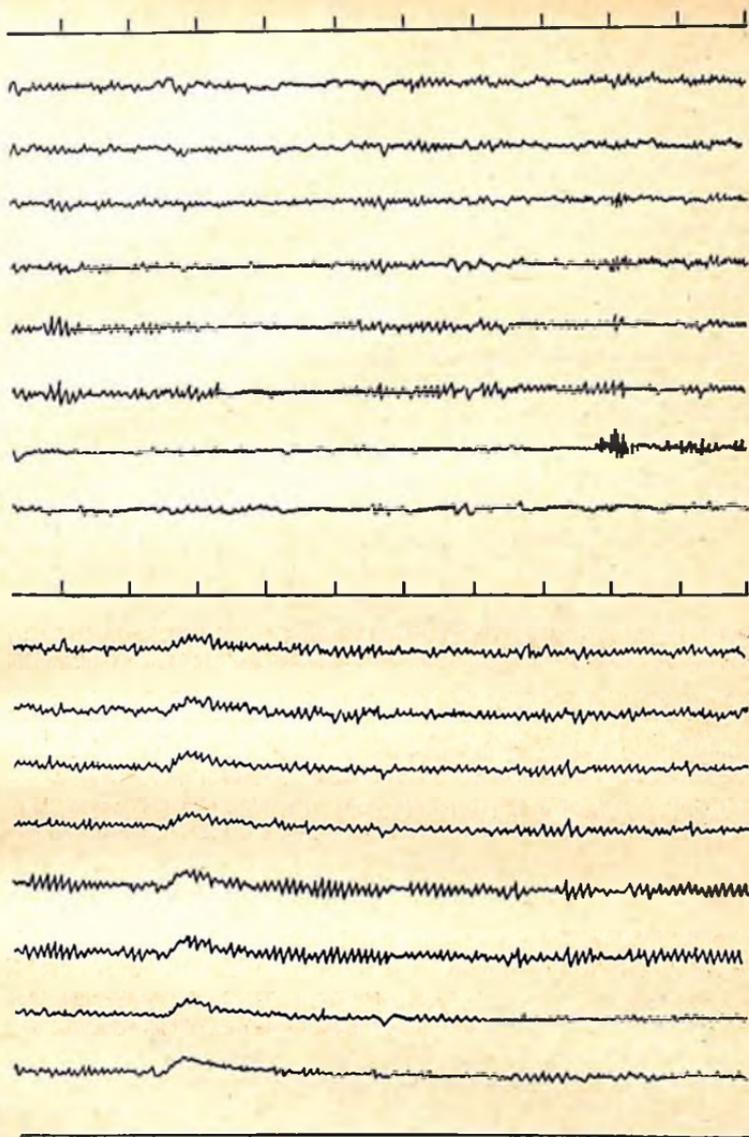


Рис. 15. ЭЭГ больного В., 30 лет. Диагноз: кавернозный туберкулез легких.

а — до начала лечения; умеренная дезорганизация и деформация корковых ритмов с нарушением пространственного распределения; б — через 2 ч после приема 0,3 г тубазида: учащение ритма биопотенциалов, увеличенные амплитуды зубцов и заострение их формы; больной эйфоричен, весел, отмечает чувство легкого опьянения.

стью воздействует прямо или косвенно на эндокринный статус больного. При этом следует учесть справедливое



замечание А. В. Игнатовой (1967), что у 45% больных выявленные ею и обусловленные туберкулезом клинические признаки гипофункции коры надпочечников в свою очередь способствовали возникновению побочных реакций от противотуберкулезных препаратов. Очевидно, в какой-то мере это относится и к другим железам внутренней секреции.

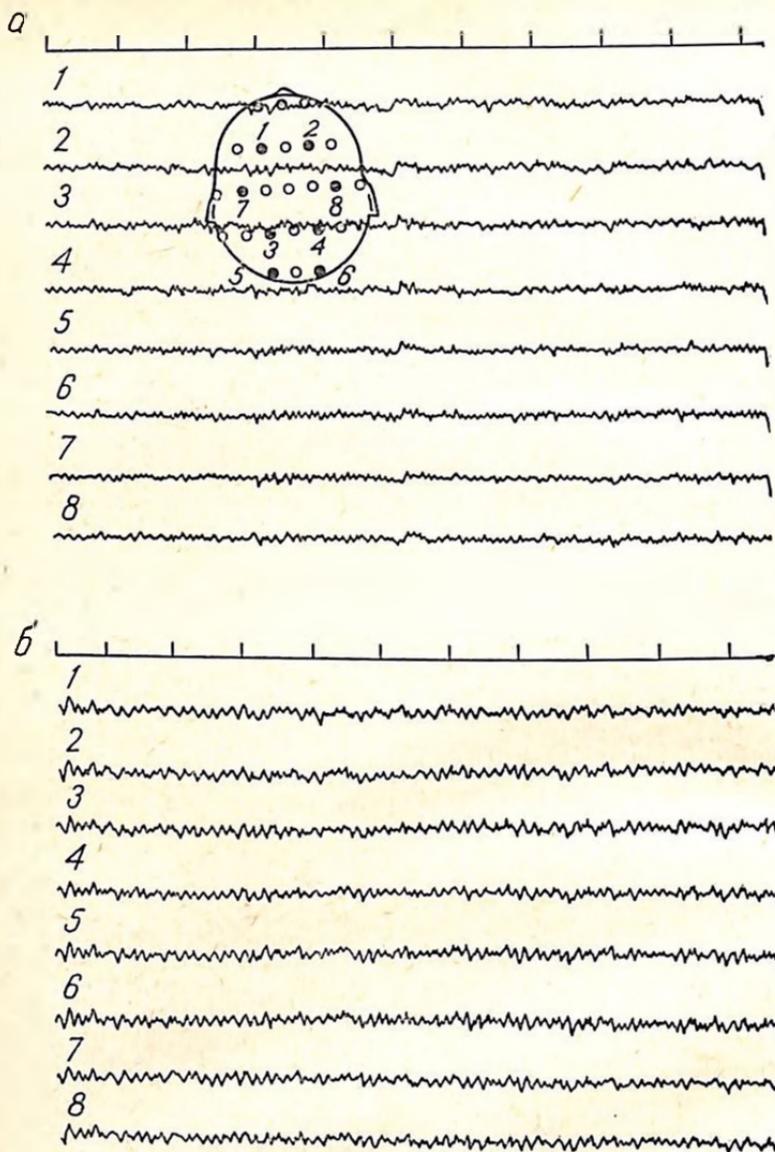
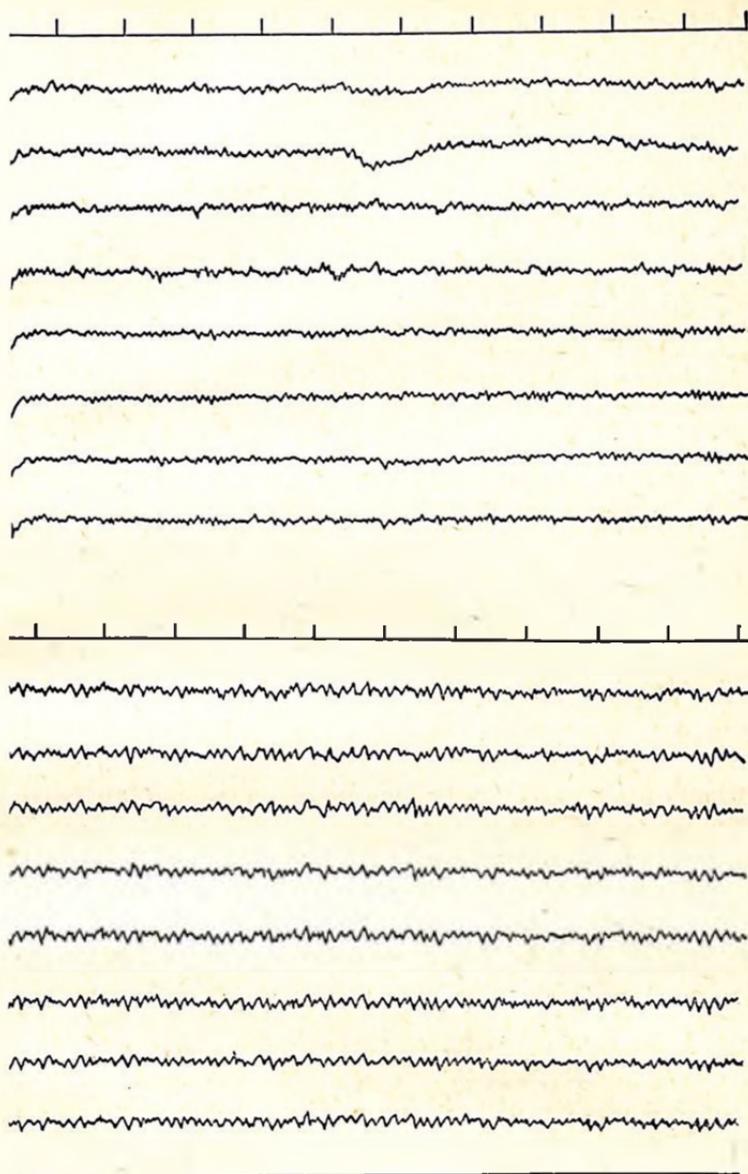


Рис. 16. ЭЭГ больного У., 45 лет. Диагноз: туберкулома.

а — до приема препаратов; преобладает чистый ритм, регистрируется альфа-ритм низкой амплитуды; б — через 2 ч после приема 0,3 г тубазина. Резкое замедление ритма биоэлектрических потенциалов, увеличение амплитуды зубцов.

Наибольшее число работ указывает на антигиреонидное действие ПАСК. Так, Врикман, Сотес (1954) устано-



вили, что при внутривенном введении ПАСК радиоактивный йод в очень ограниченном количестве попадает в щитовидную железу. Ими же в опытах, поставленных *in vitro*, удалось показать, что это обусловлено способностью ПАСК связывать большое количество йода. На антитиреоидное действие ПАСК указывают также

С. И. Пашенко (1967), Г. Маждраков, П. Попхристов (1973) и др. Однако антитиреоидный эффект действия ПАСК клинически отмечается редко, чаще у лиц более пожилого возраста. Такого рода нарушения мы не отмечали за 30 лет клинического наблюдения ни у одного из больных, длительно лечившихся ПАСК.

По данным Angel с соавт. (1955), не только ПАСК, но и изониазид обладают антитиреоидным действием, но не через прямое действие на щитовидную железу, а путем связывания ряда металлов, необходимых для ее нормальной функции.

При лечении изониазидом Г. Маждраков и П. Попхристов (1973) отмечали развитие синдрома Кушинга в связи с активацией деятельности передней доли гипофиза и избыточным выделением в кровь АКТГ.

Т. В. Савенкова (1970) выяснила, что тяжесть симптомов побочного действия противотуберкулезных препаратов сочетается с параллельным усилением дисфункции коры надпочечников. Так, нарастание клинических проявлений медикаментозной аллергии сопровождается прогрессирующим увеличением содержания кортикостероидов в крови (свободных и суммарных) и снижением уровня биологически активного гидрокортизона.

Laug (1954) описал случай развития гипофизарного диабета при применении изониазида в лечебных дозах.

Основные и резервные препараты действуют также на функцию половых желез как у мужчин, так и у женщин, причем прямо либо косвенно воздействуя на гипофизарно-гипоталамическую область. У мужчин это проявляется в гинекомастии, усилении или ослаблении либидо, а у женщин — по преимуществу в нарушении менструального цикла (Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян, 1974; Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973; Кгорр, 1974, и др.). Однако следует отметить, что указанные нарушения наблюдаются относительно редко, бывают нерезко выражены и быстро устраняются после перерыва в химиотерапии.

Обращает на себя внимание работа Tichlov, Doblev (1963) о стимулирующем влиянии противотуберкулезных препаратов на инкреторную функцию поджелудочной железы, что проявляется в гипергликемии и гликозурии. Это относится в первую очередь к изониазиду, а также к тиоацетазону, в меньшей мере к этионамиду, стрептомицину и канамицину. Для лиц с сопутствующим

диабетом такая реакция требует коррекции дополнительным повышением дозы инсулина.

Таким образом, наиболее чувствительные нервная и эндокринная системы в первую очередь реагируют на внедрение туберкулезной инфекции в организм, вызывая нарушения в различных их отделах. Эффективная химиотерапия обычно, устраняя симптомы интоксикации, способствует нормализации обменных процессов и деятельности нервной и эндокринной систем. Однако в ряде случаев — либо в связи с перенесенными заболеваниями и злоупотреблением алкоголем, либо в силу фармакологических особенностей противотуберкулезных препаратов — выявляются нарушения в деятельности как нервной системы, так и желез внутренней секреции. Клиническая симптоматика их весьма вариабельна. Не всегда сразу можно связать выявленные нарушения с проводимой терапией. В связи с этим врачу необходимо четко знать симптоматику указанных нарушений и уметь рано их диагностировать, чтобы получить возможность своевременной их коррекции и избежать тяжелых осложнений при продолжении терапии противотуберкулезными препаратами.

Влияние противотуберкулезных препаратов на печень

При лечении туберкулеза на печень приходится большая нагрузка ввиду длительности химиотерапии и гепатотоксичности ряда используемых препаратов. Поражения печени в клинике туберкулеза встречаются нередко. При этом в патогенезе возникающих токсико-аллергических гепатитов много невыясненных вопросов.

Уже сама туберкулезная интоксикация, особенно при длительном и распространенном процессе, создает предпосылки для поражения печени, угнетая ферментативную активность и гликогенообразование, ведя к нарушениям синтеза белка и в ряде случаев к жировой дистрофии и амилоидозу (Р. Е. Карцивадзе, 1971). Такого рода расстройства устраняются благодаря применению противотуберкулезных препаратов по мере ослабления интоксикации (Ф. Л. Элинсон, Р. А. Радкевич, 1964; Д. Д. Яблоков, 1966; И. М. Байльдинова, 1971). Однако наряду с положительным влиянием химиопрепаратов у части больных отмечается их гепатотоксическое дейст-

ние, особенно в связи с аллергическим статусом больного. При этом могут развиваться токсико-аллергические поражения разного типа, от скоропреходящих реакций до хронического гепатита и цирроза печени (Е. М. Тареев, 1965; В. Б. Подобедов, 1966; Е. Я. Северова, 1969; З. А. Бондарь 1970; Beckert, 1971, и др.).

Печень чрезвычайно богата ретикулоэндотелиальной тканью и тканевыми белками и патологические иммунные процессы в ней развиваются интенсивно, что благоприятствует возникновению лекарственной аллергии. Вместе с тем, функциональная неполноценность печени способствует снижению метаболизма лекарственных препаратов, вследствие чего они могут приобретать антигенные свойства.

По данным С. П. Лебедева, М. А. Потекаевой и А. С. Мухина (1975), существенной предпосылкой для развития медикаментозного гепатита является также хронический алкоголизм, на фоне которого гепатит может иметь острое, подострое и хроническое течение и завершиться циррозом. Ввиду этого при лечении больных туберкулезом, страдающих алкоголизмом, необходим особенно тщательный лабораторный контроль.

Большинство авторов считают, что наиболее выраженные гепатотоксические свойства из числа противотуберкулезных препаратов присущи пиразинамиду (А. И. Рудайтене, 1970; А. М. Вильдерман, 1971; Houlding, Goldstein, 1962; Beckert, 1971, и др.).

Изучение гепатотоксичности пиразинамида показало, что нарушения функции печени связаны с замедленным распадом в организме этого препарата и его высокой концентрацией в ткани печени. Расстройства при лечении пиразинамидом чаще возникают у больных с хроническими сопутствующими заболеваниями печени.

По степени токсичности за пиразинамидом следует этионамид и протинамид. А. В. Калабуха и Р. М. Изаболинская (1973), Gonye и Wach (1970) отмечают, что токсическое действие указанных препаратов сказывается в стимуляции жировой дистрофии печени.

Введение в клиническую практику рифампицина и этамбутола, обладающих выраженным терапевтическим эффектом, вместе с тем способствовало учащению случаев побочных реакций со стороны печени, особенно при лечении рифампицином (Н. А. Шмелев, И. С. Присс, 1972; Sehm, 1971; Acocella, 1971; Smith e. a. 1971). Less

с соавт. (1971), а также Viteau с соавт. (1974) наблюдали нарушение функции печени при лечении комбинацией рифампицина и изониазида у 35% обследованных больных и у 10% при лечении рифампицином в сочетании с этамбутолом. По нашим данным, нарушение функции печени достигало 24,5%.

Blanshon с соавт. (1973) провели анализ 23 случаев смертельных исходов, которые были обусловлены терапией рифампицином в сочетании с изониазидом. Авторы указывают, что предрасполагающими моментами были возраст больных, предшествующие заболевания печени, а самое основное — сочетание применения указанных препаратов, поскольку один рифампицин не обуславливает столь тяжелых последствий.

Gyslen с соавт. (1971), отмечая относительно низкую гепатотоксичность рифампицина, подчеркивают, что он становится высокотоксичным при лечении в сочетании с большими дозами изониазида.

Побочные реакции со стороны печени могут иметь место и при лечении одним изониазидом. Moss, Lewis, Клауег (1972) в отдельных случаях лечения производными ГИНК наблюдали развитие острого гепатита, а по материалам ГИНК наблюдали развитие острого гепатита, а по материалам пунктатов печени выявляли гепатоцеллюлярные изменения от гранулем до дистрофии гепатоцитов. Действие изониазида как антагониста пиридоксина в нарушении витаминного баланса в организме компенсируется частично или полностью введением витамина В₆, который, однако, не всегда устраняет явления печеночной дисфункции, часто сопровождающие дефицит пиридоксина в организме.

Одной из важнейших предпосылок для печеночных осложнений, а вместе с тем и вообще побочных реакций при лечении противотуберкулезными препаратами является перенесение сопутствующих заболеваний печени, желчных путей и желудочно-кишечного тракта (Г. О. Каминская, М. А. Карачунский, В. П. Колосовская, 1969). Влияние сопутствующих заболеваний особенно проявляется при лечебных комбинациях препаратов, включающих рифампицин (Moss e. a., 1972; Ewart, 1973; Overguth, 1973, и др.).

Наше исследование касалось 95 больных туберкулезом легких, лечившихся противотуберкулезными препаратами в терапевтических отделениях Центрального института туберкулеза Министерства здравоохранения

СССР. У всех больных, отобранных на основании изменений в функции печени, был проведен анализ анамнестических, клинико-биохимических и морфологических (по данным пунктатов печени) показателей, причем все клинические и лабораторные данные сопоставлялись между собой и оценивались во взаимосвязи с проводившейся химиотерапией. В комплекс печеночных проб входили следующие показатели: билирубин по фракционному методу Ендрашика, сывороточные ферменты (аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, альдолаза, щелочная фосфатаза), тимоловая проба, содержание общего белка и белковых фракций методом электрофореза. Для выявления лекарственной аллергии у 36 больных были поставлены серологические реакции Шелли, Уанье и пересекающего электрофореза (всего проведено в динамике наблюдения 106 исследований серологических проб по трем показателям). Клинической оценке подвергалось состояние больного не только при биохимическом обследовании, но и в периоды между контрольными лабораторными исследованиями, поскольку клинические проявления побочных реакций иногда предшествовали биохимическим сдвигам в крови.

Выявленные изменения функции печени при химиотерапии туберкулеза варьировали от незначительных и кратковременных сдвигов биохимических показателей до выраженной клинико-биохимической и морфологической картины диффузного поражения печени по типу острого или подострого токсико-аллергического гепатита. Исходя из практических задач, мы различали переходящие кратковременные лекарственные реакции со стороны печени и лекарственные гепатиты.

В результате анализа актуальных и ретроспективных клинико-лабораторных данных выявлена отчетливая зависимость характера и тяжести печеночных нарушений, возникающих на фоне химиотерапии, от сопутствующих или перенесенных заболеваний печени, желчных путей и желудочно-кишечного тракта.

В связи с этим мы подразделили обследованных больных на две группы в зависимости от характера печеночных поражений при химиотерапии. В первую группу (44) относили больных с нарушениями функциональной способности печени, возникающими только в связи с приемом противотуберкулезных препаратов («чисто» лекарственные изменения печеночной функции). Во вто-

рую группу (51) относили больных с патологией печени как следствие действия химиопрепаратов и сопутствующих заболеваний печени или желчных путей.

У больных первой группы нарушения печеночной функции были быстро ликвидированы после отмены туберкулостатических препаратов или при назначении десенсибилизирующих, липотропных средств и витаминов.

У большинства (39) больных первой группы клинические симптомы в виде диспепсических расстройств и аллергических явлений (сыпь, кожный зуд, лихорадка) были легко обратимыми и кратковременными. Почти у всех больных имелась умеренная эозинофилия (до 15%). Небольшое увеличение печени отмечено у 5 больных, желтуха у них не проявлялась, но легкая иктеричность склер обнаружилась у 3 больных. Недомогание, слабость, тяжесть в голове, головокружения наблюдались у 14 больных. Среди биохимических нарушений функции печени преобладало повышение активности аланиновой аминотрансферазы (у 33 из 44 больных). У большинства больных (27) ее показатели были в пределах 45—90 единиц. Характерно наличие разрыва между активностью аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз. Последняя была обычно в пределах нормы или незначительно повышена: до 45—60 единиц у больных. При кратковременных лекарственных реакциях со стороны печени гипербилирубинемия практически не отмечалась. Лишь у 10 больных незначительно увеличивалось содержание непрямого билирубина, в пределах 0,013—0,016 г/л. Другие изменения печеночных проб выражались в виде нерезкого повышения активности альдолазы (12—20 единиц), тимоловой пробы (30—50 единиц) и умеренных белковых сдвигов (нарастание γ -глобулинов до 23—26%).

Характерно, что у большинства больных указанные изменения печеночных проб касались преимущественно 1—2 показателей. Подобные проявления печеночной патологии, расцениваемые как умеренные лекарственные реакции, представляют, однако, некоторую опасность, так как могут повториться и усилиться при других комбинациях химиопрепаратов, что имело место у 14 больных.

У 5 из 44 больных этой группы лекарственное поражение печени давало клиническую картину затяжного

гепатита, длившегося до 2—4 мес на фоне химиотерапии. Назначение липотропных и витаминных средств не оказало эффекта, пока не были отмечены туберкуло-статические препараты. У этих больных имелись значительные и стойкие отклонения печеночных проб. Так, у них отмечались подъем активности аланиновой аминотрансферазы до 200 единиц, повышение уровня билирубина до 0,045 г/л с появлением в сыворотке крови прямой его фракции (0,015—0,021 г/л). Увеличение тимоловой пробы доходило до 60 единиц. Изменение функции печени выявлялось по ряду показателей.

В качестве клинического примера приводим следующее наблюдение.

Больной А., 48 лет, находился в клинике Института с 3/VI 1970 г. по 28/VII 1971 г. по поводу впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с распадом, обсеменением и бактериоцидным выделением. Указаний на сопутствующие или перенесенные заболевания печени и желудочно-кишечного тракта не было. При поступлении в клинику отмечены умеренные явления туберкулезной интоксикации. Диспепсических расстройств не было. Печень не увеличена. Гемограмма и показатели печеночных проб оставались в пределах нормы.

На 2-м месяце лечения стрептомицином, изониазидом и ПАСК периодически возникали головокружения и боли в сердце. Вскоре присоединились диспепсические явления (тошнота, неустойчивый стул) и боли в суставах. Печеночные пробы не были изменены. Химиотерапия продолжалась, но с изменением лекарственной комбинации. Были назначены протинамид и пиразинамид в сочетании с витаминами группы В и метионином.

19/VIII 1970 г. отмечена эозинофилия до 6%, 7/IX — положительная проба Шелли на изониазид и протинамид, 22/IX — повышение активности аминотрансфераз: аланиновой до 68 единиц, аспарагиновой до 40 единиц. В октябре самочувствие больного продолжало ухудшаться: снизился аппетит, появилась субиктеричность склер. Печень оставалась увеличенной, однако изменения печеночных проб нормализовались: 30/X активность аланиновой аминотрансферазы увеличилась до 200 единиц, аспарагиновой — до 90. Появилась гипербилирубинемия до 0,036 г/л общего и 0,021 г/л прямого билирубина. В белковых фракциях сыворотки крови отмечалось снижение альбумино-глобулинового коэффициента до 0,8 за счет повышения γ -глобулинов до 27%.

Химиопрепараты были отменены. В течение 5 дней исчезли клинические симптомы поражения печени. Нормализация биохимических показателей происходила более медленно: 10/XI билирубин снизился до 0,0144 г/л, но с наличием прямого на уровне 0,011 г/л, активность аланиновой аминотрансферазы уменьшилась до 80 единиц, аспарагиновой до 28. Однако незначительные отклонения печеночных проб сохранялись еще в декабре.

Химиотерапия была возобновлена этамбутолом и стрептомицином в оптимальных дозах без каких-либо побочных реакций. К мо-

менту выписки больного из клиники было достигнуто закрытие полости распада и прекращено бацилловыделение. Биохимические показатели функции печени были в пределах нормы.

Таким образом, у больного со 2-го месяца химиотерапии появились токсико-аллергические реакции общего характера. Смена комбинации препаратов и корригирующие средства не оказали эффекта. При продолжении химиотерапии развилась картина острого гепатита. Отчетливое улучшение клинических и биохимических показателей функции печени после отмены противотуберкулезных препаратов доказывало медикаментозный характер гепатита. По клиническим данным и положительной реакции Шелли можно предполагать, что лекарственные осложнения были обусловлены вначале изониазидом, затем протинамидом.

Во второй группе больных с предшествующими заболеваниями печени лекарственные осложнения характеризовались более выраженной клинической симптоматикой и более резкой интенсивностью биохимических сдвигов. Лекарственная непереносимость чаще всего проявлялась диспепсическими расстройствами. У 35 из 51 больного имелись потеря аппетита, тошнота, горечь во рту, чувство тяжести в эпигастральной области или в правом подреберье, метеоризм, диарея. Значительно чаще, чем у больных первой группы, отмечались гепатомегалия и болезненность печени при пальпации (у 14 больных). Иктеричность наблюдалась редко (у 3 больных). У 13 больных указанные симптомы сопровождались астено-вегетативными нарушениями. Иногда они были основными клиническими признаками поражения печени.

Из биохимических показателей наибольшее значение имело увеличение активности аминотрансфераз, особенно аланиновой (у 41 больного). Однако интенсивность этого ферментативного сдвига была различной: у 26 больных она не превышала 60 единиц, у 10 отмечено нарастание до 120—245 единиц. Повышение аспарагиновой аминотрансферазы было только у 20 больных, причем у большинства в пределах 45—60 единиц. Повышение тимоловой пробы наблюдалось чаще, чем у больных первой группы, у 24 из 51 больного. В большинстве случаев ее показатели колебались в пределах 30—60 единиц, но у 4 больных они достигали уровня 90—100 единиц. Гипербилирубинемия была выявлена у 23 больных. У 12 больных она была незначительной (не более 0,015 г/л непрямого билирубина). У 13 больных уровень билирубина колебался в пределах 0,016—0,048 г/л, с появлением прямого билирубина, что позво-

ляло в некоторых случаях предполагать наличие холестаза.

Тяжесть поражения печени смешанного генеза характеризовалась также нарушением многих сторон ее функционального состояния. У большинства больных (37 из 51) были выявлены сдвиги почти во всех указанных печеночных пробах; нарушение одной пробы отмечено только у 14 больных.

При изучении особенностей течения лекарственного осложнения со стороны печени у больных этой группы выяснилось, что у большинства из них (34 больных), как и в первой группе, описанные клинико-лабораторные сдвиги являются нестойкими, быстро исчезающими после отмены химиотерапии. Эти обстоятельства позволили отнести такие нарушения к разряду лекарственных реакций. Однако здесь необходимо отметить большую, чем в первой группе, остроту клинико-биохимических изменений и повторяемость их в процессе химиотерапии у многих больных (у 19 из 51).

У другой части больных этой группы (у 17 из 51) клинические и особенно лабораторные данные свидетельствовали о затяжной форме поражения печени, возникшего на фоне химиотерапии. Нередко такое осложнение наблюдалось еще длительно, несмотря на отмену химиопрепаратов. Все эти особенности создавали картину выраженного паренхиматозного гепатита. Вопрос о патогенетических основах таких гепатитов остается во многом непроясненным, так как не всегда можно разграничить лекарственный гепатит и обострение хронического гепатита, развившегося под влиянием химиотерапии. Мы рассматриваем эти поражения печени как гепатиты смешанного генеза. Для больных с патологией печени характерно волнообразное течение заболевания и возможность его обострения под влиянием различных факторов, в частности лекарственных. Поэтому важно, чтобы терапевтические мероприятия у таких больных строились с учетом вероятных печеночных осложнений и исключали провоцирующие моменты.

Приводим характерный клинический пример.

Больной И., 22 лет, находился в клинике Института с 31/III 1972 по 23/II 1973 г. по поводу инфильтративного туберкулеза легких с распадом и бацилловыделением.

В феврале 1969 г. был госпитализирован в сельскую больницу в связи с простудой. В тот период были отмечены желтушность и



Рис. 17. Печень больного И. В области триады массивная лимфоцитарная инфильтрация. Инфильтративные изменения выражены также по ходу соединительнотканых прослоек. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 80$.

измененный цвет мочи и кала. В марте 1970 г. был выявлен инфильтративный туберкулез легких, по поводу которого больной получал в течение 2 мес стрептомицин, изониазид, этнонамид и этонксид в меняющихся сочетаниях, ввиду плохой переносимости лекарств. В марте 1972 г. в связи с обостренным туберкулезного процесса принимал канамицин и этнонамид.

При поступлении в клинику института состояние было удовлетворительное, без явлений интоксикации. Печень не увеличена, безболезненна. Отмечена склонность к запорам и метеоризму. Показатели печеночных проб оставались в пределах нормы.

На 3-м месяце лечения этнонамидом, изониазидом и тибонем в сочетании с витаминами группы В периодически возникали тошнота, ощущение тяжести в эпигастральной области. Несмотря на отмену тибона и замену этнонамида протрионамидом, в июле появились признаки аллергической реакции: сыпь, зуд и положительная проба Шелли на протрионамид. Одновременно выявилось увеличение уровня билирубина до 0,0165 г/л и тимоловой пробы до 34 единиц.

Замена протрионамида этамбутолом в августе привела к устранению клинических проявлений поражения печени, но биохимические изменения сохранялись: активность аланиновой аминотрансферазы увеличилась до 40 единиц, альдолазы — до 17 единиц, тимоловая проба — до 45 единиц. Сохранялась положительная реакция Шелли на протрионамид. В сентябре печеночные пробы ухудшились, причем отмена всех химиопрепаратов не привела к их изменению.

В октябре — декабре оставался высоким уровень билирубина (0,023 г/л с прямой реакцией) и тимоловой пробы (до 68 единиц), было отмечено снижение альбумино-глобулинового коэффициента при нарастании уровня γ -глобулинов до 27%.

Для уточнения характера поражения печени 28/XI 1972 г. была проведена пункционная биопсия печени. Гистологическое исследование пунктата обнаружило расширенные портальные тракты, инфильтрированные лимфоидными элементами, а также лимфоидные инфильтраты внутри долек. Морфологическая картина указывала на хронический агрессивный гепатит (рис. 17).

Учитывая характер изменений печени, было проведено лечение преднизолоном. В январе 1973 г. печеночные пробы и белковые фракции сыворотки крови полностью нормализовались. Большой выписан из клиники в удовлетворительном состоянии. В легких отмечалось рассасывание инфильтративных изменений и закрытие полости распада.

По данным анамнеза можно считать, что больной в 1969 г. перенес вирусный гепатит. Лечение туберкулеза легких в 1970 и в 1972 гг. сопровождалось побочными явлениями диспепсического и аллергического характера, а также выраженными и стойкими изменениями функциональных проб печени. Неблагоприятное течение осложнения со стороны печени, длительно сохранившегося, несмотря на замену и затем полную отмену химиопрепаратов, было обусловлено обострением у больного хронического гепатита, подтвержденного исследованием пунктата печени. Быстрый эффект от гормонотерапии также подтверждал иммунопатологический характер гепатита у больного. Основываясь на сопоставлении клинко-лабораторных данных с учетом показателей пробы Шелли, следует считать, что наиболее вероятной причиной обострения хронического гепатита были этнонамид и протинамид, хотя не исключено начальное отрицательное влияние изониазида и тибона.

В обеих группах больных обращает на себя внимание частота сопутствующих дисфункций печени, аллергических проявлений в виде эозинофилии, сыпи, кожного зуда, лихорадки. Проведенные нами серологические пробы Шелли, Уанье и пересекающего электрофореза с различными противотуберкулезными препаратами, назначавшимися больным, оказались положительными: проба Шелли в 36%, проба Уанье и пересекающий электрофорез в 80% случаев лекарственного поражения печени.

Специальное клиническое изучение статуса больных показало, что общая аллергическая настроенность у большинства больных с функциональными нарушениями печени прослеживалась на всем периоде проведения химиотерапии в клинике. Так, различные аллергические реакции сопровождали, как указано выше, биохимические сдвиги у значительного числа больных: в первой группе у 27, во второй — у 20. При этом клиничес-

кие проявления аллергии наряду с положительными пробами Уанье и пересекающего электрофореза, в меньшей степени пробы Шелли наблюдались также в периоды, когда функция печени не была изменена.

Исходя из проведенных исследований, можно признать, что оно показало зависимость частоты и тяжести поражения печени при медикаментозном лечении туберкулеза в наибольшей степени от предшествовавшего химиотерапии состояния печени, желчных путей и желудочно-кишечного тракта, а также от индивидуальной переносимости лекарств.

У большинства наблюдавшихся больных при отсутствии сопутствующих заболеваний печени отмечались скоропреходящие лекарственные реакции со стороны печени. Лекарственный гепатит у таких больных возникал редко, и его развитие во многом было связано с поздней отменой препаратов, вызывавших функциональные нарушения печени. Поэтому для предотвращения развития у больных лекарственного гепатита необходим систематический контроль у них за функцией печени.

У больных с сопутствующими заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта по сравнению с предыдущей группой больных преходящие лекарственные реакции имели более выраженный характер. В этой группе значительно чаще диагностировалась острая фаза гепатита. Поэтому важно, чтобы терапевтические назначения таким больным предусматривали профилактику и устранение провоцирующих моментов, а также лечение основного печеночного заболевания и желудочно-кишечной системы. Практически это должно также означать необходимость учитывать лекарственную переносимость больных в прошлом, подбирать комбинации препаратов, наиболее щадящие печень, проявлять постоянное внимание к функциональному состоянию печени при появлении любых признаков побочного действия химиопрепаратов.

Приведенные данные свидетельствуют о повышенной поражаемости печени при химиотерапии, особенно у больных с предшествовавшей печеночной патологией. У значительного числа таких больных в силу снижения адаптационной способности печени к воздействию химиопрепаратов фармакодинамический эффект послед-

них становится неблагоприятным, принимая характер лекарственной непереносимости.

Наряду с гепатотоксическим действием противотуберкулезных препаратов в клинической картине и при лабораторных исследованиях отчетливо выявилась значительная, а нередко преобладающая роль аллергии в возникающих иногда нарушениях функционального состояния печени при химиотерапии. Наши данные о роли аллергического диатеза в развитии лекарственного гепатита согласуются с данными многих исследователей (Е. М. Тареев, 1965; Е. Я. Северова, 1969; А. М. Вильдерман, 1971, и др.). На частоту аллергических проявлений у больных с сопутствующими заболеваниями печени могут влиять также ряд аутоиммунных процессов (хронические гепатиты, циррозы печени, особенно поствирусные).

В целом следует отметить, что лекарственные поражения печени при химиотерапии туберкулеза имеют более благоприятное течение, чем вирусные гепатиты, и при правильных терапевтических мероприятиях с подбором комбинаций препаратов, иногда с их временной отменой, а также с профилактикой и лечением печеночного заболевания в большинстве случаев не препятствуют продолжению медикаментозного лечения.

Влияние противотуберкулезных препаратов на почки

Влияние туберкулезной инфекции на функциональное состояние почек изучено довольно подробно (Б. М. Ковалив, 1970; Г. О. Каминская, 1973, и др.). Между тем характер влияния большого арсенала противотуберкулезных препаратов на почки достаточно еще не выяснен.

В эксперименте на животных установлено нефротоксическое действие ряда противотуберкулезных препаратов. Однако исследователи при этом пользовались дозами, значительно превышающими терапевтические. Клинические данные по рассматриваемому вопросу весьма противоречивы. Поэтому целесообразно осветить более подробно данные зарубежной литературы и параллельно представить материалы собственных исследований, выполненных в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР

Г. О. Каминской, М. А. Карачунским и Б. Джумаевым
в течение 1969—1974 гг.

Туберкулезному процессу в легких практически всегда сопутствуют поражения почек. На ранних этапах инфекции они проявляются в виде параспецифических сосудистых изменений в системе почечной артерии. Позднее им на смену приходят явления дистрофии и склероза. В значительном числе случаев в почках возникают специфические изменения, выраженность которых варьирует от микроскопических бугорков до крупных очагов с деструкцией. При затяжном волнообразном течении туберкулезного процесса в почках могут возникать явления вторичного амилоидоза, а также цианотической индурации, причинно связанной с легочно-сердечной недостаточностью. Все эти виды патологии почек приводят к разнообразным функциональным нарушениям, которые могут усугубляться при массивной и длительной химиотерапии. Как следствие, возможны нарушение и замедление вывода препаратов из организма, что способствует развитию всевозможных побочных реакций.

Повреждающее действие лекарств на почки реализуется двумя путями. Во-первых, ряд противотуберкулезных препаратов обладает селективным нефротическим действием. Во-вторых, при применении многих медикаментов могут возникать аллергические реакции с поражением почек.

Для развития нефротического действия лекарств имеются анатомо-физиологические предпосылки. В силу своей основной функции в организме почки испытывают постоянный контакт с вводимыми в организм и содержащимися в крови лекарствами, а потому повреждение почек может возникнуть даже при сравнительно низких концентрациях препарата в крови. В почках, как и в печени, происходит биотрансформация лекарств. Чаще при этом образуются нетоксичные продукты, но иногда — более токсичные, чем исходные. Наконец, существенно в данном отношении и то, что клеточные элементы почки насыщены ферментами. Поскольку антибиотики и химиопрепараты являются ингибиторами ферментативных систем, при высоких концентрациях они могут привести к необратимым морфологическим изменениям. При лечении антибиотиками нефротоксические осложнения по частоте занимают

второе место после поражения нервной системы (В. С. Пугачев, М. Д. Лысюк, 1972; Г. Маждраков, Н. Попов, 1973).

Токсическое поражение почек развивается преимущественно в канальцево-интерстициальной системе, прежде всего в проксимальных канальцах. Связано это с тем, что профильтровавшиеся в клубочках лекарства реабсорбируются в проксимальных канальцах, а секретруемые вещества выделяются этим же отделом нефронов. В обоих случаях происходит накопление препаратов в эпителии проксимальных канальцев, что и способно приводить к их токсическому повреждению. При продолжающемся применении препаратов изменения могут достигнуть степени острого тубулонекроза с развитием острой почечной недостаточности (Л. Е. Гольдберг; И. П. Белова, 1968; Г. Маждраков, Н. Попов, 1973; Raab, 1970).

Среди противотуберкулезных средств, по литературным данным, наиболее выраженными нефротоксическими свойствами обладают антибиотики, прежде всего аминогликозиды: канамицин и стрептомицин (Л. А. Иерусалимская, 1968; Kunin, 1967; Raab, 1970; Ziment e. a., 1972).

Р. М. Хачанов (1971) при внутривенном введении стрептомицина, тубазиды и ПАСК через 40—60 дней отмечал снижение реабсорбционной и концентрационной способности почек, объясняя его медикаментозной нагрузкой на канальцевый отдел нефрона. После прекращения лечения изменения быстро исчезали. Caillard с соавт. (1971) наблюдали нефротоксическое действие стрептомицина только тогда, когда суточная доза препарата превышала 1,5 г; при этом выявлялось повреждение и клубочкового, и канальцевого компонентов нефронов.

Нами в динамике четырехмесячного лечения и двухмесячного наблюдения за больными после отмены стрептомицина обследованы 24 больных, преимущественно со свежими деструктивными формами туберкулеза легких. Преходящие изменения функции почек в виде появления патологических элементов в моче (микроальбуминурия, микрогематурия), снижение клубочковой фильтрации до величины 51,0 мл/мин, реабсорбции воды в канальцах до 94,6%, увеличения мочевины крови до 0,47 г/л наблюдались у 9 больных и всегда соче-

тались с проявлениями аллергических или токсико-аллергических реакций. Изменения были преходящими и исчезали через 1—2 мес после отмены препарата. У одного больного с выраженной исходной патологией почек (хронический очаговый нефрит) на фоне лечения стрептомицином наблюдалось стойкое ухудшение их функционального состояния и развились вестибулярные расстройства, которые длительно сохранялись после отмены препарата. Таким образом, наши данные показали, что нарушение функционального состояния почек на фоне лечения стрептомицином возникает при развитии аллергических реакций к данному препарату, причем оказывается умеренным и преходящим. Больным с воспалительными неспецифическими поражениями клубочкового аппарата назначение стрептомицина, видимо, нецелесообразно.

Нефротоксическое действие канамицина обусловлено, кроме всего прочего, тем, что в организме он не метаболизируется и не комплексируется с белками, а выделяется практически целиком почками по механизму клубочковой фильтрации. Поэтому при неудовлетворительной функции почек в моче создаются очень высокие концентрации препарата, достигающие 0,3—0,6 г/л, сохраняющиеся на таком уровне в течение 6 ч и более после однократного введения дозы 0,5—1,0 г (Kunin, 1966). Огу с соавт. (1966) указывают, что при снижении функции почек в организме наблюдается кумуляция канамицина, обусловленная замедлением процесса его выделения. Поэтому при явлениях почечной недостаточности с азотемией введение канамицина нежелательно.

При своевременных перерывах в лечении и отмене препарата изменения, вызываемые канамицином, носили обратимый характер.

И. Б. Бялик с соавт. (1971) при лечении канамицином отмечали признаки повреждения почек (альбуминурию, микрогематурию, иногда цилиндрурию) — у 23,7% больных. Caillard с соавт. (1971) также указывают, что канамицин обладает более выраженными, чем стрептомицин, нефротическими свойствами и уже на 2-м месяце лечения часто вызывает появление патологических элементов в моче, а при использовании больших доз способен привести к развитию олигурии и азотемии.

Finegold (1966) считает, что среди всех побочных реакций, вызываемых канамицином, наибольшее значение имеет его нефротоксическое и ототоксическое действие. Серьезными проявлениями нефротоксического действия канамицина являются азотемия и олигурия. При этом уровень препарата в крови заметно повышается, что усугубляет и нефротоксическое, и ототоксическое его действие. Азотемия обычно исчезает спустя 3—4 нед после прекращения лечения канамицином, однако в отдельных случаях может сохраняться до 2 мес и более. С другой стороны, Piegé с соавт. (1964) при лечении 75 больных канамицином в суточной дозе 1 г в течение от 1 мес до 2 лет ни разу не наблюдали каких-либо функциональных изменений со стороны почек.

В нашей клинике в динамике четырехмесячного лечения канамицином и двухмесячного наблюдения после его отмены обследованы 25 больных, в основном с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких. У 11 из них на фоне лечения канамицином выявлялись преходящие изменения в моче в виде микроальбуминурии и микрогематурии, которая у 3 больных достигала 30—40 эритроцитов в поле зрения; у 3 больных в анализах мочи отмечены единичные гиалиновые цилиндры.

Как и в группе больных, леченных стрептомицином, указанные изменения развивались в основном на фоне аллергических реакций: у 8 из 11. Видимо, эти изменения были связаны с повышенной сосудистой проницаемостью, что, в частности, документировалось повышением клубочковой фильтрации у этих больных. У 3 из 11 больных изменения в моче, по-видимому, являлись следствием собственно нефротоксического действия препарата, поскольку протекали без выраженного аллергического компонента и сопровождалась снижением клубочковой фильтрации. У одного из этих больных одновременно выявлялось понижение слуха, у двоих вестибулярные расстройства. Существенно, что после отмены канамицина изменения в моче у всех больных исчезали, но функциональные нарушения почек обнаруживали тенденцию к некоторому нарастанию. В результате этого средняя величина клубочковой фильтрации у обследованных больных через 2 месяца после отмены канамицина оказалась ниже нормы ($85,6 \pm 6,3$ мл/мин),

а концентрационный индекс упал до 88 от исходной величины 164.

Полученные данные показали, что изменения почек при лечении канамицином возникают преимущественно на фоне аллергических реакций и оставляют после себя достаточно стойкие, хотя и умеренно выраженные, функциональные нарушения. Поэтому, учитывая частоту явления, не следует назначать канамицин больным с исходной патологией почек, а в процессе лечения данным препаратом необходим не только контроль каждые 10 дней за общим анализом мочи, но и ежемесячное исследование фильтрационной функции почек.

Ряд авторов фиксируют внимание на нефротоксических свойствах виомицина. В. В. Паустовская с соавт. (1972) в эксперименте на морских свинках после внутрибрюшинного введения разрешающей дозы данного антибиотика отметили в почках дистрофические изменения, которые объясняли не столько токсическим, сколько алергизирующим влиянием антибиотика. По данным И. Б. Бялик с соавт. (1971), применение виомицина в течение 4 мес у 20% больных вызвало признаки раздражения почек.

П. Н. Кашкин с соавт. (1970) при длительном применении виомицина у значительной части больных наблюдали появление альбуминурии и умеренной азотемии. Holmes с соавт. (1970), Ziment с соавт. (1972), отмечая нефротоксическое действие виомицина, подчеркивают, что поражение почек распространяется и на клетки юктагломерулярного аппарата с развитием вторичного гиперальдостеронизма. Последовательно возникающая гипокалиемия приводит к возникновению метаболического алкалоза.

В нашей клинике функциональное состояние почек на фоне четырехмесячного лечения виомицином и спустя 2 мес после его отмены изучено у 27 больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза. В процессе лечения у 10 из них выявились аллергические реакции в основном в виде эозинофилии — от 6 до 26%, у 4 больных они сочетались с кожными высыпаниями, у 1 — с отеком Квинке. У 11 из этих больных на фоне аллергических реакций появились патологические изменения в моче (протеннурия, от следов до 0,09 г/л, микрогематурия, от единичных до 20 клеток в поле зрения). Видимо, более чем в половине случаев

эти изменения были связаны с общим повышенным со- судистой проницаемостью на фоне аллергических реак- ций, поскольку сопровождались ростом клубочковой фильтрации и патологическим увеличением реабсорб- ции воды в канальцах (до 99,4—99,7%) и концентра- ционного индекса (до 293). Вместе с тем у 9 больных на фоне лечения виомицином имело место снижение функ- циональной способности почек (падение клубочковой фильтрации до 50—60 мл/мин, реабсорбции воды в ка- нальцах до 96,0—95,2%, концентрационного индекса до 28 и рост мочевины в крови до 0,45—0,5 г/л). У 6 больных это сочеталось с аллергическими реакциями, а у 3 больных обнаружилось неожиданно на фоне кли- нического благополучия. У 6 больных снижение функ- ции почек не сопровождалось отклонениями со сторо- ны общего анализа мочи.

Все выявленные изменения оказались преходящими и исчезли вместе с отменой виомицина.

Таким образом, по нашим данным, виомицин обла- дает умеренным нефротоксическим действием, но при сроках лечения до 4 мес не оставляет после себя стой- ких функциональных нарушений со стороны почек. Имея в виду частоту данных побочных реакций и их латентный характер, при лечении виомицином необхо- дим регулярный лабораторный контроль за общим ана- лизом мочи и состоянием пробы Реберга — Тареева.

Токсичность капреомицина в эксперименте на жи- вотных изучали Wells с соавт. (1966). Они пришли к выводу, что наиболее частым побочным действием ка- преомицина является умеренно выраженное поврежде- ние почек. У крыс, леченных капреомицином, обнару- живались признаки нефроза или хронического пиелоне- фрита. У собак и кошек при назначении капреомицина отмечались распространенные некрозы извитых каналь- цев. Вместе с тем имели место выраженные процессы регенерации.

Нефротоксическое действие капреомицина отмечали большинство исследователей, проводивших клиническое испытание препарата. Wiman с соавт. (1973) приводят справку о нефротоксическом действии капреомицина, по данным разных авторов, на 8,5—9,6% больных. Mil- ler с соавт. (1966), проанализировав данные о лечении капреомицином 294 больных, отметили, что в процессе терапии у 61% из них повышался азот мочевины с по-

следующей нормализацией его уровня на фоне продолжавшегося лечения. Повышение остаточного азота в крови протекало бессимптомно, без каких-либо отклонений со стороны самочувствия больного.

Browning, Donpenberg (1970) наблюдали транзиторную цилиндрурию у большинства получавших капреомидин больных, а Hellstrom, Repo (1970) наблюдали обратимые повреждения почек у 14 из 53 больных.

Ware с соавт. (1970) были вынуждены отменить капреомидин у 4 из 66 больных из-за его выраженного нефротоксического действия. Wilson с соавт. (1969) отметили поражение почек на фоне лечения капреомидином у 10 из 67 больных. При этом у 7 отмечалось резкое снижение клубочковой фильтрации от величин 130—60 мл/мин до 45—15 мл/мин с появлением азотемии, а у 3, кроме того, развились гипокальциемия и метаболический алкалоз. Электролитные изменения при использовании капреомидина авторы интерпретировали как проявление лекарственного вторичного гиперальдостеронизма.

Сведения о способности капреомидина приводить к поражениям юкстагломерулярного аппарата почек с развитием вторичного гиперальдостеронизма и гипокалиемического метаболического алкалоза приводят также Holmes с соавт. (1970), Aquinas, Citron (1972).

Radenbach, Кгорр в 1972 г. на XXI международной конференции по туберкулезу доложили результаты повторных исследований 240 больных, леченных капреомидином. У 31 больного лечение было прервано из-за выраженного нефротоксического действия препарата, которое у 20 выражалось ретенцией азотистых шлаков, а у 7 — возникновением глубоких электролитных изменений (гипокалиемия, гипокальциемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз) с клиническими проявлениями гипокалиемии. Авторы пришли к заключению, что капреомидин обладает умеренно выраженным нефротоксическим действием и, кроме того, способен повреждать систему ренин — ангиотензин — альдостерон с развитием вторичного гиперальдостеронизма.

Анализ случаев побочного действия капреомидина с нефротоксическим эффектом показал преимущественное поражение больных пожилого возраста, а также больных с исходной патологией почек и легочно-сердечной недостаточностью.

В литературе имеются единичные публикации другого порядка. Так, Lester с соавт. (1966) отмечали обратимое поражение почек на фоне лечения капреомицином лишь у 1 из 70 больных, а Pozdechova с соавт. (1970) при лечении больных комбинацией капреомицина, рифампицина и этамбутола в течение 100 дней не отмечали никаких побочных реакций.

Wilson (1969), Ziment с соавт. (1972) считают, что нефротоксическое действие капреомицина выявляется только после продолжительного его применения.

В нашей клинике динамическое наблюдение состояния почек проводилось у 21 больного. Эти больные получали капреомицин в суточной дозе 1,0 г 6 раз в неделю. Это была наиболее тяжелая группа длительно леченных больных хроническими деструктивными формами туберкулеза. У половины из них наблюдались явления казеозно-лобулярной пневмонии. Капреомицин назначали как второй или третий препарат к уже применявшейся комбинации лекарственных средств, не вызывавших побочных реакций, но и не оказывавших терапевтического эффекта. На фоне терапии капреомицином у 9 больных появились патологические элементы в моче (следы белка, единичные эритроциты в поле зрения, в одном случае гиалиновые цилиндры). Однако у 2 больных эти явления имелись уже до назначения капреомицина и даже регрессировали. У остальных 7 больных появление патологических изменений в моче совпало по времени с проявлениями аллергических реакций на капреомицин. Состояние функции почек, оцениваемое по пробе Реберга — Тареева и уровню азотистых шлаков крови, изменялось разнонаправленно. При аллергических реакциях у ряда больных на фоне общего повышения проницаемости повышались клубочковая фильтрация, реабсорбция и концентрационный индекс. Вместе с тем у 5 больных наблюдалось существенное снижение функции почек с падением клубочковой фильтрации до 65—58 мл/мин, реабсорбции воды в канальцах до 95—96%, концентрационного индекса до 25—30 и ростом мочевины крови до верхней границы нормы. У 3 больных это снижение функции почек протекало латентно, вне каких-либо других проявлений побочного действия препаратов, при нормальном анализе мочи. Существенно, что у всех 5 больных функция почек была снижена уже исходно. Аудиометрических

нарушений у обследованных больных не было. Выявленные изменения функционального состояния почек оказались преходящими и исчезли после отмены капреомицина.

Таким образом, мы не обнаружили той большой нефротоксичности капреомицина, на которую указывают ряд зарубежных исследователей. При исходно сниженной функции почек выявляется умеренное повреждающее действие препарата. Поэтому данной категории больных назначать капреомицин нежелательно.

Суммарные результаты наших исследований представлены в табл. 31.

Таблица 31
Нефротоксическое действие антибиотиков при лечении туберкулеза легких

Антибиотик	Число больных	Признаки поражения почек		
		всего	в комбинации с аллергическими реакциями	изолированно
Стрептомицин	24	9	9	—
Канамицин	25	11	8	3
Виомицин	27	14	11	3
Капреомицин	21	10	7	3
Всего...	97	44	35	9

Оказалось, что в целом признаки умеренно выраженного повреждения почек отмечены почти у половины обследованных (45,4%). У 80% из них они сочетались с проявлениями токсико-аллергического действия противотуберкулезных антибиотиков. Видимо, это явилось следствием вовлечения почек в системный патологический процесс при развитии аллергических реакций. Собственно нефротоксическое, вне аллергических реакций, действие четырех противотуберкулезных антибиотиков, наблюдалось лишь у 9,3% больных. Оно выражалось в умеренном снижении клубочковой фильтрации и концентрационной способности почек при тенденции к задержке азотистых шлаков и отмечено у больных с исходным снижением функционального состояния почек. Обнаруженные изменения оказались устойчивыми только у больных, получавших канамицин. Во

всех остальных случаях после отмены антибиотика и устранения аллергических реакций функциональное состояние почек нормализовалось.

Нам представляется, что большая частота нефротоксического действия антибиотиков, отмечаемая в работах ряда авторов, в значительной степени объясняется тем, что аллергический компонент побочных реакций при анализе полученных данных ими не учитывался. По нашим наблюдениям, нефротоксическое действие стрептомицина, виомицина, канамицина, а также капреомицина при общепринятых дозировках и сроках лечения во фтизиатрии выражено весьма умеренно. Однако при развитии аллергических реакций на данные антибиотики почки являются местом наименьшего сопротивления и быстро вовлекаются в патологический процесс.

По данным абсолютно всех исследователей, занимавшихся этим вопросом, нефротоксическое действие противотуберкулезных препаратов способно вести к повреждению даже здоровых почек, но гораздо чаще выявляется у больных с исходной почечной патологией и у лиц пожилого возраста.

Суммируя литературные и собственные данные, правомерно заключить, что ряд противотуберкулезных антибиотиков (стрептомицин, канамицин, виомицин, капреомицин) обладают умеренно выраженными нефротоксическими свойствами, которые вызывают дистрофические, а позднее — некротические изменения в системе проксимальных канальцев и иногда в клетках юкстагломерулярного аппарата. Клинические проявления нефротоксического действия различных антибиотиков очень близки. Они заключаются в появлении в моче гиалиновых, реже зернистых цилиндров, небольшой протеинурии и микрогематурии. Рано нарушается концентрационная способность почек, что документируется устойчивым снижением относительной плотности мочи. Позднее развивается олигурия, снижается клубочковая фильтрация и возникает азотемия. При применении виомицина и капреомицина возможны гипокалиемия, а также метаболический алкалоз. В генезе повреждений почек на фоне лечения противотуберкулезными антибиотиками большая роль принадлежит алергизирующим их свойствам. В большинстве случаев возникающие изменения обратимы, поэтому после отмены препаратов состояние почек нормализуется. Однако при

отсутствии своевременного внимания к проявлениям токсического действия лекарств возможно развитие острой почечной недостаточности с летальным исходом. Изредка после отмены препаратов наблюдается прогрессирование почечных изменений с развитием хронической почечной недостаточности.

Большая частота поражений почек при туберкулезе легких, развивающихся в результате специфической интоксикации и длительной химиотерапии, побуждает ставить вопрос, в какой мере это обстоятельство оказывает влияние на темп выведения препаратов из организма и не создаются ли условия для развития побочных явлений в результате превышения допустимых концентраций лекарств вследствие их кумуляции.

Большинство антибиотиков (стрептомицин, канамицин, виомицин, циклосерин, капреомицин) выделяются преимущественно почками и в основном через клубочковую фильтрацию (Л. Е. Гольдберг, 1969; И. П. Фомина, А. Н. Лобусева, 1972; Г. Маждраков, П. Попхристов, 1973). При этом Kupin (1967) считает, что пока функция почек не падает ниже 25% нормы, нет необходимости снижать дозу антибиотика. Ориентиром в выборе дозировок и ритма выведения препаратов может служить уровень креатинина в крови. М. И. Кузин с соавт. (1972) отмечают, что даже в фазе выздоровления после острой почечной недостаточности при нормальном уровне креатинина можно переходить на общепринятые дозировки канамицина. Вместе с тем, В. Е. Родоман с соавт. (1973) установили, что кумуляция канамицина в организме начинается уже при падении клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, поэтому только с этого момента необходимо уменьшать дозу канамицина, либо удлинять интервал между введениями препарата.

Н. В. Великорусова и С. М. Эйдельшейн (1971) полагают, что больным со сниженным слухом и нарушением функциональных показателей почек ототоксические антибиотики могут быть назначены только по витальным показаниям. На необходимость учитывать функциональные показатели почек при выборе доз и схем лечения ототоксическими антибиотиками указывает Reubi (1971). Последний считает весьма существенным определение клиренса креатинина, а также времени элиминации антибиотиков из крови.

Jungbluth (1973) установил, что темп выделения изо-ниазида и рифампицина из организма не определяется функциональным состоянием почек, быстрота же элиминации стрептомицина, канамицина и этамбутола находится от него в прямой зависимости.

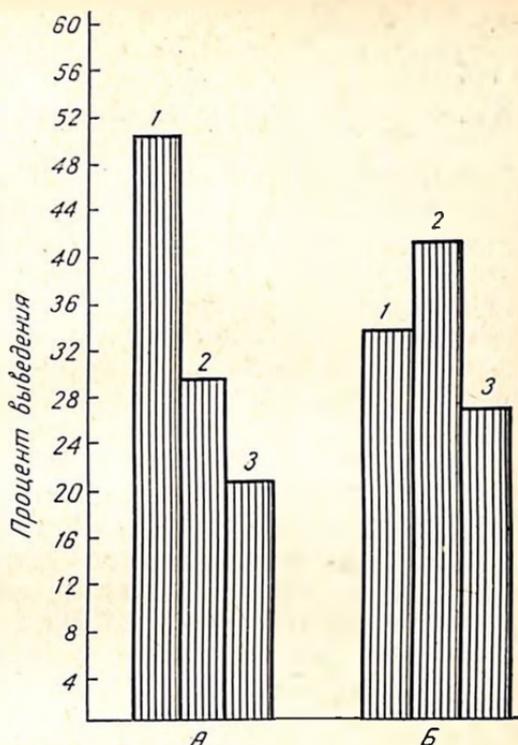
Проведенные нами исследования по изучению нефротоксичности ряда противотуберкулезных антибиотиков (стрептомицина, канамицина, виомицина, капреомицина) показали, что в значительной части случаев возникновение повреждающего влияния препаратов на почки является компонентом общей аллергической реакции. Поэтому наше внимание привлек вопрос, как в принципе изменяется функция почек при аллергических реакциях, вызванных любыми противотуберкулезными средствами.

С этой целью было обследовано 52 больных с преимущественно курабельными, относительно мало лечеными формами туберкулеза. Помимо общепринятых методов исследования, мы проводили нагрузочную пробу с ПАСК, которая заключалась в том, что утром натощак больным назначали 9 г препарата и наблюдали за ритмом его выведения с мочой, а также за динамикой его концентрации в крови. Порции мочи собирали через 6, 12 и 24 ч, кровь брали через 4, 6 и 24 ч после приема. Выбор ПАСК в качестве тест-препарата диктовался возможностью создать достаточную нагрузку на почки при однократном его приеме.

Наблюдение выявило, что у больных, хорошо переносивших лечение, по мере улучшения состояния, исчезновения симптомов интоксикации и стабилизации туберкулезного процесса несколько возрастали клубочковая фильтрация и реабсорбция воды в канальцах, ускорился темп выведения препарата из организма и быстрее снижалась концентрация его в крови. При развитии токсико-аллергических реакций (на любые противотуберкулезные препараты) у половины больных отмечалось умеренное снижение клубочковой фильтрации (до средней величины $67,3 \pm 3,3$ мл/мин) и реабсорбции воды в канальцах ($96,6 \pm 0,4\%$). Одновременно для всей группы больных с разнообразными побочными реакциями характерным оказалось замедление выведения тест-препарата из организма с более длительной циркуляцией его в крови. Если на фоне хорошей переносимости химиотерапии максимум выведения тест-препарата ($50,4\%$) наблюдался в течение первых 6 ч после его

Рис. 18. Ритм выведения ПАСК у больных с различной переносимостью химиопрепаратов.

А — хорошая переносимость; Б — у больных с побочными реакциями: 1 — экскреция ПАСК (в процентах к общему количеству за первые 6 ч после приема тест-дозы); 2 — за последующие 6 ч; 3 — за остальную часть суток (12 ч).



приема, то на высоте токсико-аллергических реакций за тот же период выделялось только 26,7% принятой дозы ПАСК ($P < 0,01$), при побочных реакциях чисто аллергического характера — 33,1% ($P < 0,01$) и при токсических — 41,6%. У больных с побочными реакциями максимум выделения наблюдался в промежутке от 6 до 12 ч после приема препарата и соответственно его концентрация в крови более длительно сохранялась на высоких цифрах (рис. 18).

Большая выраженность нарушения функции почек при реакциях аллергического и токсико-аллергического характера связана с универсальным характером изменений, развивающихся в сосудистой системе, в частности в сосудах почек.

При корреляционном анализе не отмечено достоверной зависимости между величиной клубочковой фильтрации и темпами выделения ПАСК, обнаружены соответствующие тенденции. Видимо, при аллергических реакциях страдает не только процесс клубочковой филь-

рации препаратов, но и механизм канальцевой секреции лекарственных веществ.

Следует обратить внимание на факт, что задержка в организме ПАСК наблюдалась при аллергических реакциях, вызванных совсем другими противотуберкулезными препаратами. Следовательно, при побочных реакциях аллергической природы в организме создаются предпосылки для задержки любых препаратов, в результате чего реакции лекарственной непереносимости могут принять нарастающий характер. Поэтому при развитии аллергических реакций до полной их ликвидации целесообразна отмена не только препарата, вызвавшего эту реакцию, но и остальных противотуберкулезных средств.

Среди всех противотуберкулезных антибиотиков лишь один рифампицин выделяется преимущественно внепочечным путем — с желчью. Поэтому даже у больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью накопления рифампицина в крови не происходит (Т. П. Мочалова и др., 1973; König, 1970; Junbluth, 1973).

Прямым нефротоксическим действием рифампицин не обладает. Соответственно Neuman с соавт. (1971) при лечении 234 больных ни разу не наблюдали изменений со стороны почек.

Вместе с тем отмечено, что рифампицин обладает выраженным алергизирующим свойством, особенно при интермиттирующем приеме. Worledge (1973) установил, что при ежедневном приеме рифампицина выявлялись антитела к нему в крови у 3% больных, при приеме дважды в неделю — у 26%, а при приеме один раз в неделю — у 50%. Развитие аллергии к рифампицину проявлялось анафилактическим синдромом с резким подъемом температуры, кожными высыпаниями и т. д. Ряд авторов отмечают, что на фоне аллергических реакций, вызванных рифампицином, нередко развивается острая почечная или почечно-печеночная недостаточность с морфологическими проявлениями острого некро-нефроза и тяжелой клиникой, вплоть до полной анурии. Такие данные приводят König с соавт. (1972), Mannes, Moens (1973), Seuffer (1973).

На основании исследования 236 больных Zierski (1973) пришел к выводу, что подобные осложнения возможны в 1% случаев, особенно при интермиттирующем лечении.

Мы также наблюдали 4 больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом, в прошлом получавших рифампицин. В клинике после приема первой дозы рифампицина возникла острая анафилактическая реакция с последующим развитием у троих из них гепато-ренального синдрома, послужившего основной причиной смерти, один вышел из этого состояния после лечения гемодиализом.

Лекарственные поражения почек аллергической природы могут возникнуть при применении любого туберкулостатического препарата.

На возможность развития некро-нефроза с клиникой острой почечной недостаточности при использовании стрептомицина и изониазида указывают Л. А. Иерусалимская (1968), стрептомицин, изониазид и ПАСК — Г. Маждраков и П. Попхристов (1973). Лекарственные поражения иммунного типа захватывают преимущественно сосудистую систему почек с развитием токсико-аллергических гломерулитов и васкулитов. Возникают гранулематозные поражения мелких сосудов с тромбозами и очаговыми некрозами. Возможно развитие некротического артериита. Тяжесть клинических проявлений лекарственно-аллергического повреждения почек варьирует от небольших изменений в моче (протенурия, микрогематурия) до развернутой клиники острого гломерулонефрита (Л. А. Иерусалимская, 1963; Е. Я. Северова, 1974; Г. Маждраков, Н. Попов, 1973; Ziment e. a., 1972).

Исходы лекарственных нефритов в большинстве случаев благоприятны. При тяжелых поражениях могут развиваться необратимые изменения в большом количестве клубочков с последующей их гиалинизацией и полной облитерацией (Г. Маждраков, Н. Попов, 1973). Возможно перерастание острого лекарственного нефрита в хронический с развитием хронической почечной недостаточности (Л. А. Иерусалимская, 1968).

В последние годы появились сообщения о возникновении амилоидной дистрофии внутренних органов, в частности почек, в результате побочного действия лекарств (Е. Я. Северова, 1969).

Помимо лекарственных поражений при длительной химиотерапии особенно в сочетании с глюкокортикоидными гормонами, описано поражение почек и мочевыводящих путей кандидамикозом (Seelig, 1966).

Таким образом, анализ литературных и собственных данных показывает, что большинство применяемых в настоящее время противотуберкулезных препаратов может оказать отрицательное влияние на морфологическое и функциональное состояние почек. Нефротоксическое действие противотуберкулезных антибиотиков весьма вариабельно в зависимости от фармакологических свойств, индивидуальной чувствительности к ним больных, исходного состояния почек и возраста больных. В большей степени оно выражено у канамицина, в меньшей — у виомицина, незначительно — у стрептомицина. Вместе с тем следует отметить, что лекарственное поражение почек аллергической природы может возникнуть при применении любого туберкулостатического препарата. Особенно частые и тяжелые аллергические поражения почек описаны при применении рифампицина.

Функциональные сдвиги, обусловленные морфологическим изменением клубочкового, канальцевого и юстагломерулярного аппарата почек, протекают чаще всего малосимптомно и выявляются лишь с помощью лабораторных методов исследования. При этом изменение состава мочи (появление микрогематурии, альбуминурии) является первым признаком возникшей почечной патологии.

Показателями более глубоких нарушений являются падение клубочковой фильтрации с нарушением азотовыделительной функции почек, а также снижение их концентрационной способности, о чем свидетельствует падение относительной плотности мочи, реабсорбции воды в канальцах и концентрационного индекса эндогенного креатинина.

Нефротоксический эффект чаще реализуется у пожилых больных, при применении противотуберкулезных антибиотиков более 2 мес. Аллергические поражения почек независимо от возраста больных возникают в любые сроки лечения, иногда даже в первые сутки. Выявленные патологические сдвиги при своевременной отмене лекарств у большинства больных обратимы.

При наличии почечной патологии и развитии аллергических реакций медикаментозная терапия может протекать с явлениями кумуляции препаратов в организме, в связи с чем усугубляется нефротоксическое и выявляются другие токсические действия лекарств, в первую очередь на VIII пару черепномозговых нервов. Поэтому

к необходимым методам регулярного исследования больных туберкулезом следует отнести общий анализ мочи и пробу Реберга — Тареева, дающую возможность одновременно оценить фильтрационную, концентрационную и азотовыделительную функции почек. Внимание к такому анализу позволит избежать ряда тяжелых осложнений.

Влияние противотуберкулезных препаратов на систему органов дыхания

Отрицательное влияние противотуберкулезных препаратов на органы дыхания проявляется клинически разнообразно, как аллергический насморк, ларингит, астмоидный синдром, пневмония, плеврит. Из указанных побочных реакций наиболее часто наблюдаются астмоидные состояния, особенно при ингаляционном методе введения лекарств, и аллергические пневмонии.

Н. А. Шмелев, И. Р. Дорожкова и А. И. Добычина (1963) выделили две формы пневмоний, внешне похожих, но совершенно различных по этиологии. Одна из них обуславливается сопутствующей микрофлорой, в основном стафилококковой, вторая — медикаментозной аллергией к противотуберкулезным препаратам. В первом случае эффективна рационально подобранная терапия антибиотиками. При второй обязательно необходимы немедленная отмена лекарства-аллергена и назначение терапии глюкокортикоидными гормонами.

На фоне туберкулезных изменений указанные пневмонии врач нередко принимает за прогрессирование основного заболевания и пытается усилить специфическую химиотерапию, что приводит лишь к отрицательным последствиям. В связи с этим правильное распознавание и эффективное лечение различной этиологии имеет существенное значение для судьбы больного.

А. В. Александрова, А. И. Добычина, Г. В. Штейн (1973), вновь освещая вопрос об аллергических пневмониях у больных туберкулезом, указывают, что они в основном являются следствием иммуноаллергических реакций у больных туберкулезом, чаще всего при возникновении у них лекарственной сенсibilизации. Однако пневмонии с аллергическим компонентом могут наблюдаться у лиц, не получающих противотуберкулезных

препаратов, развиваясь ввиду предрасположенности к такому состоянию.

Указанные авторы описывают типичную симптоматику аллергических пневмоний: внезапное их появление, быстрое нарастание воспалительных изменений и такую же скорую их инволюцию. Характерной оказалась наклонность к рецидивам и многофокусность.

У больных пневмонические изменения сопровождались некрозом легочной ткани, в основе которого лежали, очевидно, механизмы, близкие к феномену Артюса. Характерным оказалось также то, что в большинстве случаев они сопровождались другими симптомами лекарственной аллергии: кожными высыпаниями, эозинофилией, отеком Квинке, артралгией. Однако у 6 больных пневмония возникла без каких-либо других симптомов медикаментозной гиперергии. В этих случаях постановка правильного диагноза оказалась весьма затруднительной.

Обратное развитие аллергических воспалительных изменений в легких наступало в течение 5—15 дней, реже оно затягивалось до 3—4 нед. Инволюции пневмоний способствовали временная отмена специфической химиотерапии и дополнительное назначение глюкокортикоидных гормонов.

Гистологическая картина лекарственных аллергических пневмоний характеризуется инфильтрацией альвеол и бронхов, значительным количеством эозинофильных лейкоцитов, гистиоцитов, а также наличием богатого белком экссудата. В связи с этим в диагностике аллергических пневмоний наряду с рентгенологическим большую роль играет и цитологический метод исследования мокроты, выявляющий в ней повышенное количество эозинофилов.

Клинически медикаментозные аллергические пневмонии в большинстве случаев протекают бессимптомно по типу эозинофильного инфильтрата Леффлера. Но они могут протекать и с фебрильной температурой, а также с выраженным астмоидным синдромом. Сам по себе астмоидный синдром также может быть единственным проявлением лекарственной аллергии. Эозинофилия при этом может колебаться в различных пределах, но может и отсутствовать. Поэтому нужно углубленное клинкорентгено-лабораторное исследование с учетом результатов серологических проб (Шелли, Уанье, комплекснооб-

разование химиопрепаратов с белками сыворотки крови, а также реакция бласттрансформации лимфоцитов). В генезе астмоидного статуса существенную роль играет значительный выброс в кровь биогенных аминов (серотонина, гистамина, брадикинина и др.), обладающих выраженным бронхоконстрикторным эффектом.

По данным Г. Маждракова и П. Попхристова (1973), астмоидный синдром чаще всего возникает при применении аэрозолей стрептомицина и пенициллина, в первую очередь у лиц, с генетической предрасположенностью к atopическим болезням либо страдающих бронхиальной астмой, насморком и т. д. Однако наш собственный клинический опыт свидетельствует о том, что астмоидный синдром может возникнуть не только при ингаляции, но и при внутримышечном введении противотуберкулезных антибиотиков, а также при приеме внутрь производных ГИНК и этамбутола.

Несвоевременная диагностика аллергических пневмоний может привести к активации специфического процесса, а в ряде случаев и неспецифической либо грибковой микрофлоры, что вызовет развитие весьма тяжелой клинической картины заболевания с прогрессирующим ее течением. Более подробно вопрос о патологической анатомии и патогенезе пневмоний, связанных с аллергией к противотуберкулезным препаратам, и соответствующая клинико-морфологическая иллюстрация приведены в главе II.

Врачу не следует забывать, что в случаях возникновения разнообразных проявлений медикаментозной аллергии (утрикарная сыпь, отек Квинке, эозинофилия и др.) могут возникнуть и местные перифокальные параллергические изменения в окружности туберкулезных очагов. Поэтому весьма важен своевременный клинко-рентгенологический контроль, поскольку врач может предупредить дальнейшее течение заболевания разумным назначением соответствующих терапевтических мер, не допустить тяжелых лекарственных осложнений.

Инфекционная пневмония может быть одним из проявлений лекарственного агранулоцитоза (см. главу III).

К серьезным осложнениям, которые наблюдаются и в клинике туберкулеза, относятся также липоидные пневмонии, связанные с применением рентгеноконтрастных средств для бронхографии. Они очень медленно регрессируют, плохо поддаются медикаментозному лече-

нию, поскольку возникают на фоне специфической химиотерапии. Врач должен правильно расценить их для проведения своевременной и рациональной терапии.

Кистозные и бронхоэктатические изменения в легких являются почвой, на которой развиваются аспергиллез и кандидамикоз. Эти изменения возникают не в результате прямого действия туберкулостатических препаратов, а при значительном нарушении витаминного обмена в связи с возникновением дисбактериоза (см. главу III).

Необходима достоверная клиническая, бактериологическая и серологическая диагностика данных патологических состояний, поскольку носительство грибов наблюдается у большинства больных туберкулезом.

Кандидамикоз — результат патологических изменений вследствие воздействия дрожжеподобных грибов рода *Candida* — возникает главным образом в полости рта, кишечнике, реже на коже и слизистых оболочках, в основном при применении антибиотиков широкого спектра действия.

Л. Г. Коваленко (1965), обследуя 477 больных хроническим кавернозным туберкулезом, выявил грибы рода *Candida* у 180 (37,7%). Среди них оказалось только 29 (6,1%) больных кандидамикозом. А. Е. Рабухин (1970) лишь у 4 из 200 больных с различными формами туберкулеза легких обнаружил генерализованный кандидамикоз. Это были больные пожилого возраста либо дети, страдавшие хроническим деструктивным туберкулезом легких и одновременно энтероколитом (очевидно, вследствие воздействия возникшего дисбактериоза). Развитие кандидамикоза у них было связано с назначением стрептомицина. Применение нистатина и витаминов группы В данным больным привело к ликвидации грибкового осложнения.

Учитывая важность лабораторной диагностики кандидамикоза, врачам целесообразно ознакомиться со специальными методическими указаниями, изданными П. Н. Кашкиным (1972).

Вопросу о патогенезе кандидамикозов, как осложнений антибактериальной терапии, посвящены работы А. М. Ариевича и З. Г. Степанищевой (1965), Н. М. Грачевой (1973) и др.

Нами проанализирован результат лечения больных туберкулезом легких в I терапевтической клинике Цент-

рального института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР за 20 лет. При этом не выявлено ни одного достоверного случая висцерального кандидамикоза. Э. С. Степанян, И. Р. Дорожкова проанализировали клинико-лабораторные материалы 211 больных хроническим деструктивным туберкулезом легких. У них указанные авторы так же, как и Б. В. Глуховцев (1951), выявили только повышенное носительство дрожжеподобных грибов рода *Candida*, но не кандидамикоз.

Б. М. Кашкин и У. Я. Некачалов (1966) делятся опытом лечения и профилактики кандидозных осложнений антибактериальной терапией. По их данным, из 380 больных с указанными осложнениями поражения преимущественно слизистой оболочки полости рта и женских половых органов наблюдались у 30 больных, складок кожи — у 64, кандидозная бронхопневмония — у 25, энтероколиты — у 23, септицемия — у 4 больных. Течение заболевания осложнялось сопутствующей неспецифической бактериальной инфекцией.

Наиболее радикальным средством обычно считают немедленную отмену терапии антибиотиками, особенно неэффективную. Назначают полоскание растворами буры, соды, прием йодистых препаратов, нистатина либо леворина. В наиболее тяжелых случаях имеет смысл выделение моновалентной кандидозной вакцины и лечение ею больных в сочетании с нистатином либо леворином.

С целью профилактики кандидамикоза при длительном применении пенициллина либо производных тетрациклина следует назначать нистатин или леворин по 250 000—500 000 ед. 2 раза в сутки.

Выделение более 10 000 колоний вегетирующих форм кандид при посеве 1 мл патологического материала указывает на угрожаемое (премикотическое) состояние и требует осторожности врача (И. Р. Дорожкова, Л. С. Громова, 1971).

Аспергиллез — это вторичное поражение плесневыми грибами рода *Aspergillus* (наиболее часто *Aspergillus fumigatus*). Поражению подвержена чаще всего патологически измененная легочная ткань (каверны, секвестрирующие туберкуломы, бронхоэктатические полости и кисты). Однако в редких случаях может наблюдаться заселение данным грибом и здоровой легочной ткани.

Большинство клиницистов считают, что аспергилломы легких развиваются после затихания туберкулезного процесса в очищенных анатомически излеченных кавернах, при отсутствии в них микобактерий туберкулеза. Между тем, Сагби (1969) при исследовании 260 препаратов легких, удаленных по поводу кавернозного туберкулеза, в 10% случаев выявил сочетание туберкулеза и аспергиллеза. В. Д. Ямпольская (1974) на основании собственных клинических наблюдений указывает на возможность существования у отдельных больных аспергиллеза и активного туберкулеза. Р. А. Глушко (1975) подтверждает такую возможность. При этом, как и другие исследователи, она описывает характерные для аспергиллеза симптомы: кашель с мокротой, повторные кровохарканья, астмоидный бронхит и эозинофилию. Но самым любопытным наблюдением автора является то, что суперинфекция аспергиллезом не приводит к обострению туберкулеза, даже при их длительном совместном существовании.

Учитывая широкое распространение аспергилл в окружающей среде и их носительство многими больными, следует подчеркнуть, что весьма существенным является правильная лабораторная диагностика аспергиллеза (И. Р. Дорожкова, 1970; Gerber, Jones, 1973, и др.).

Несмотря на рекомендации многих авторов о терапии аспергиллеза йодистыми препаратами, амфотерацином Б и другими противогрибковыми средствами, все же надо указать, что в большинстве случаев они не оказывают должного терапевтического эффекта и тогда чаще всего приходится прибегать к хирургическому вмешательству, если поражение, конечно, локализуется в одном легком. Основным показанием к оперативному вмешательству являются повторные непрекращающиеся легочные кровохарканья и кровотечения. В этих случаях у большинства больных достигается стойкий клинический эффект.

Таким образом, поскольку указанные осложнения являются отдаленными последствиями проведенной химиотерапии и наступившего благодаря этому дисбактериоза, то они требуют пристального внимания, своевременной правильной клинико-лабораторной диагностики и целенаправленного лечения.

Проявлением побочного влияния противотуберкулезного препарата на организм может быть и реакция в ви-

де сухого серозного и даже геморрагического плеврита. В последнем случае иногда возникают значительные трудности в постановке диагноза, даже в высококвалифицированном учреждении, поскольку клинические симптомы, все развитие заболевания и данные цитологического исследования могут симулировать картину мезотелиомы плевры.

Приводим следующее наблюдение.

Больная А., 30 лет инженер-связист. В конце августа 1969 г. появились боли в левой половине грудной клетки, одышка. Температура повысилась до 38°C. 2/IX 1969 г. была госпитализирована в Центральную больницу Министерства связи по поводу плеврита. Там из левой плевральной полости было эвакуировано 1½ л серозного экссудата, содержащего 66 г/л белка. Лимфоциты покрывали все поля зрения. С диагнозом экссудативный плеврит туберкулезной этиологии больная была переведена в Центральный институт туберкулеза Министерства здравоохранения СССР.

При поступлении жалобы на небольшую одышку при ходьбе, сухой кашель. Температура субфебрильная. Покровы бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над правой половиной грудной клетки перкуторно легочный звук, аускультативно-везикулярное дыхание. Слева спереди до III ребра, а сзади до V—укорочение перкуторного звука. Дыхание ослабленное. Слева сзади выше V ребра выслушивается шум трения плевры.

На рентгенограмме от 8/IX 1969 г. слева определяется тень плеврального выпота до III ребра с горизонтальным уровнем. На фоне этого однородного затемнения — фиброзные тяжи. В противоположном легком и лимфатических узлах патологические изменения не выявляются (рис. 19, а).

Пульс 74 удара в мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца звучные. Со стороны ЭКГ и других органов отклонений нет. Гемограмма и моча без патологических сдвигов. В промывных водах бронхов микобактерии туберкулеза не обнаружены.

Наружная градуированная туберкулезная проба, а также реакция Манту с четвертым разведением туберкулина оказались отрицательными.

В Институте проводилась терапия тубазидом по 0,3 г 2 раза в день, стрептомицином — 1 г, ПАСК 3 г 3 раза в день в сочетании с преднизолоном по 0,005 г 3 раза в день в течение 4 мес. Трижды производилось удаление выпота из левой плевральной полости (18/IX—950 мл; 24/IX—360 мл; 26/IX—только 50 мл). Экссудат был серозным. Содержал он от 40 до 60 г/л белка, 90—97% лимфоцитов, 1—2% эозинофилов, гистиоцитов, а также плазматические клетки.

На фоне проводимого лечения отмечалось быстрое рассасывание экссудата, образование плевро-кардиальных сращений и облитерация переднего синуса (рис. 19, б).

27/IX внезапно повысилась температура до 39°C. Вновь выявился выпот в левой плевральной полости с уровнем до III ребра (рис. 19, в).

При контрольной пункции был получен экссудат геморрагического характера, в котором отмечалось очень быстрое нарастание чи-

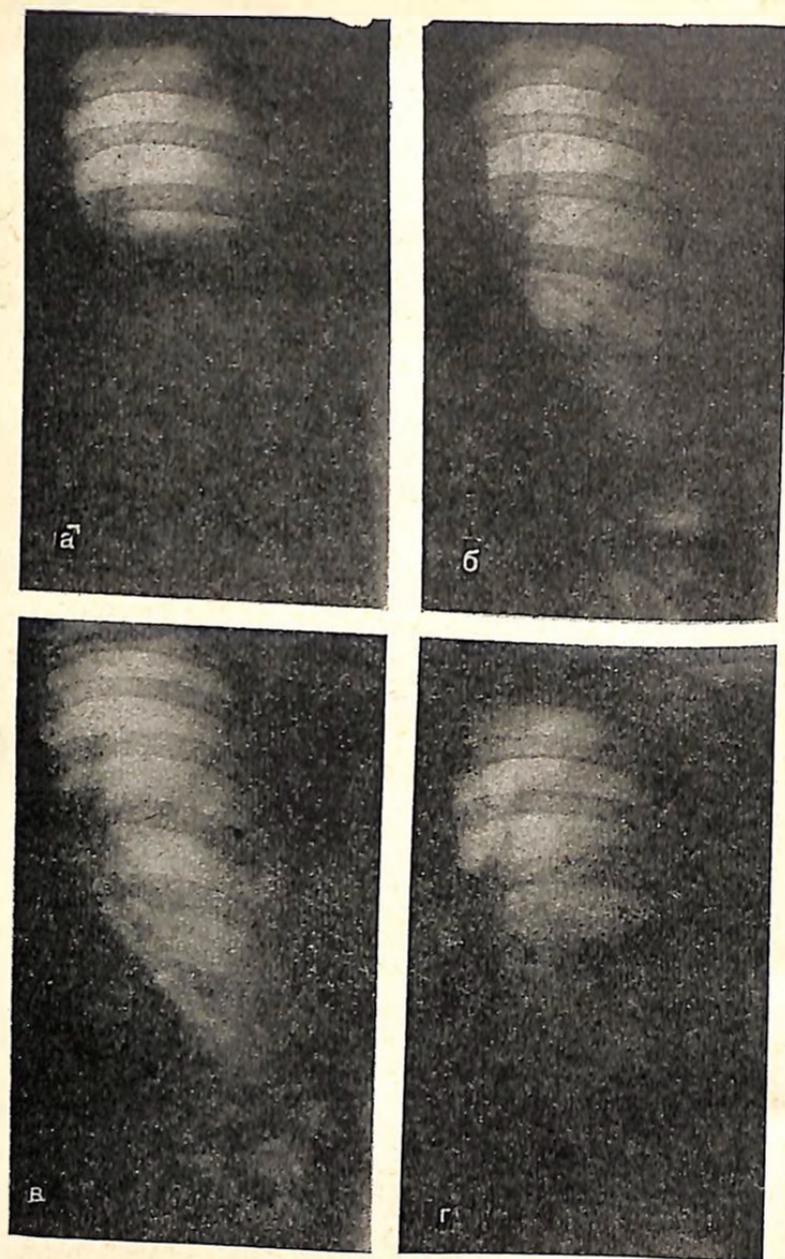


Рис. 19. Рентгенограммы левой половины грудной клетки больной А.

а — при поступлении в клинику — выпот до III ребра; б — через 1 мес химиотерапии — значительное рассасывание экссудата; в — через 1½ мес химиотерапии — рецидив плеврита; г — через 4 года; после плеврэктоми.

сла мезотелиальных клеток от 2 до 14%, определялись также их скопления в виде пластов.

Рецидив плеврита на фоне специфической химиотерапии при наличии отрицательных туберкулиновых проб заставил усомниться в туберкулезной этиологии заболевания. На расширенной консультации было высказано предположение о наличии мезотелиомы плевры. В связи с этим 16/XII 1969 г. была произведена плеврэктомия слева. Послеоперационное течение гладкое. Большая работает по специальности с марта 1970 г.

Гистологическое исследование удаленного плеврального мешка показало выраженные фибриновые изменения и гиалиноз соединительной ткани всех слоев плевры. В средних и особенно внутренних слоях среди волокнистых структур определялись отдельные очажки, напоминающие туберкулезные, местами сливающиеся между собой в инфильтраты. В них отмечались крупные гигантские клетки типа инородных тел среди лимфоидных и эпителиоидных, также несколько измененных, с более округлым ядром по сравнению с обычным. В краевых отделах плевры по ходу сосудов имелись лимфоидно-гистоцитарные скопления, в которых были видны клетки мезотелия, иногда измененные, гиперхромные, с митозами. Был диагностирован хронический атипичный туберкулезный плеврит с фиброзированием, подтвержденный положительной биологической пробой на белых мышах, которые были заражены экссудатом из плевры и у которых развился туберкулезный процесс, вызванный микобактериями туберкулеза человеческого типа.

В последующие 4 года после операции больная проходила систематические обследования в институте. Жалоб на боли в грудной клетке и одышку нет. Физикально также не определялись патологические изменения. На рентгенограмме от 27/IX 1974 г. (рис. 19, г) выявлены незначительные плевральные наслоения слева.

Таким образом, рецидив экссудативного плеврита, особенно переход его в геморрагический на фоне специфической химио- и гормональной терапии, заставил усомниться в туберкулезной этиологии заболевания. Необходимость срочной плеврэктомии была обусловлена имевшимся подозрением на мезотелиому плевры, при которой лишь операция, произведенная при самых начальных ее проявлениях, может обеспечить благоприятный исход.

Результаты биологической пробы на животных позволили окончательно подтвердить туберкулезную этиологию плеврита.

Необычное течение заболевания в данном случае может быть объяснено побочным действием стрептомицина, о чем свидетельствовало увеличение числа эозинофилов до 33% с параллельным нарастанием уровня гистамина в крови и появлением положительной пробы Шелли на стрептомицин.

Рецидив геморрагического плеврита после проведенной специфической химиотерапии, будучи проявлением медикаментозной аллергии на стрептомицин, по своей клинической картине очень напоминавший мезотелиому плевры, послужил в приведенном случае основанием для срочной плеврэктомии по жизненным показаниям.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о тех дифференциально-диагностических затруднениях,

которые встречаются при возникновении аллергических реакций.

Таким образом, клиническая симптоматика поражения системы органов дыхания при возникновении побочных реакций от противотуберкулезных препаратов бывает разнообразной и нередко затрудняющей отграничение побочной реакции от активации специфического процесса, присоединения неспецифической пневмонии, бронхиальной астмы или астмоидного бронхита. Правильная и своевременная реакция лечащего врача, рациональная терапевтическая тактика, нередко даже с отменой специфической химиотерапии, необходимы для действенной помощи больному.

Влияние противотуберкулезных препаратов на сердечно-сосудистую систему

Изучению состояния сердечно-сосудистой системы в клинике туберкулеза уделено большое внимание ввиду влияния формы и фазы процесса, а также остаточных изменений на гемодинамику.

В употребление вошел термин «Легочное сердце», подразумевающий патогенетическую связь запустевания легочных сосудов с развитием легочной гипертензии и сердечно-сосудистой недостаточности по правожелудочковому типу. После длительной дискуссии установлено, что никакого предполагавшегося ранее антагонизма между туберкулезом и атеросклерозом нет. Туберкулез легких может сочетаться также с гипертонической и ишемической болезнью сердца (С. Р. Лачинян, 1968; В. А. Кошечкин, 1972, и др.), особенно сейчас, когда значительно продлена жизнь больных туберкулезом благодаря внедрению в клиническую практику специфической химиотерапии. Однако характер влияния отдельных противотуберкулезных препаратов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в должной мере не изучен.

Клиницисты указывают, что при лечении производными ГИНК и стрептомицином могут наблюдаться болевые ощущения в области сердца и что чаще они отмечаются у лиц пожилого возраста. Г. Маждраков и П. Попхристов (1973) наблюдали у 2,9% больных явления стенокардии при применении производных ГИНК,

однако нерезко выраженные и проходившие на 2—3-й день после прекращения приема препарата.

Для аллергического лекарственного миокардита, который встречается довольно редко, при химиотерапии противотуберкулезными препаратами не установлено строго специфических клинических симптомов. Однако обращает внимание факт, что ощущения в области сердца у наблюдаемых больных не меняют своей интенсивности при физической нагрузке и после приема нитроглицерина. Аллергические миокардиты протекают с эозинофилией чаще всего благоприятно, особенно после своевременной отмены специфического медикаментозного лечения и назначения десенсибилизирующих средств. При бурно протекающей клинической картине туберкулеза с признаками начинающей сердечной недостаточности, помимо кардиотонических средств сроком не свыше 2 нед, приходится подключать терапию глюкокортикоидными гормонами, но в умеренных дозах, не более 20—30 мг в сутки.

Л. А. Рейнвальд (1970), исследовав характер влияния противотуберкулезных препаратов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных туберкулезом легких, смог установить следующее. У больных без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы после введения им противотуберкулезных препаратов I ряда функциональные нарушения кровообращения наблюдались крайне редко. Стрептомицин оказывал отрицательное влияние на сократительную способность миокарда и коронарное кровообращение в случаях наличия ишемии сердечной мышцы. Производные ГИНК снижали сократительную способность миокарда и замедляли внутрижелудочковую проводимость у больных с процессом большой давности, при наличии выраженной легочно-сердечной недостаточности. Эти данные ориентируют врача, побуждая к осторожности в назначении больным туберкулезом препаратов I ряда.

Проведенные Э. С. Степаняном (1973) исследования позволили установить определенную взаимосвязь между состоянием кровообращения легких и эффективностью химиотерапии. При благоприятных рентгенологических сдвигах отмечалось повышение кровенаполнения пораженного легкого, а прогрессирование заболевания протекало на фоне резкого нарушения легочной сосудистой пульсации.

В условиях комбинированной химиотерапии, когда одновременно применяются несколько противотуберкулезных препаратов, оценить фармакологический эффект каждого не представляется возможным.

Для изучения влияния наиболее широко применяемых противотуберкулезных препаратов (стрептомицина, тубазид, ПАСК, цикloserина и этионамида) на кровообращение легких больных туберкулезом нами был использован электрокимографический метод исследования. Эффект действия препаратов изучался через 2 ч после их назначения в максимально переносимой дозе. Стрептомицин вводили внутримышечно в дозе 1 г, тубазид внутрь по 0,6 г, ПАСК внутривенно в виде 3% раствора в количестве 500 мл капельным способом, этионамид и цикloserин внутрь в дозе 0,25 г. Полученные данные сравнивали с результатами контрольного обследования больных, с двухчасовым интервалом, без каких-либо фармакологических воздействий. Исследования проводили при хорошей переносимости противотуберкулезных препаратов.

Достоверных сдвигов со стороны частоты пульса и высоты артериального давления при назначении исследованных противотуберкулезных препаратов нам установить не удалось.

Характер воздействия отдельных противотуберкулезных препаратов на кровенаполнение легких оказался неодинаковым. При назначении тубазид и ПАСК наблюдалась тенденция к повышению амплитуды легочного пульса как в зоне поражения, так и в здоровых отделах легких. При назначении стрептомицина, этионамида и цикloserина отмечались диаметрально противоположные сдвиги.

Вариационно-статистическая обработка данных суммарной амплитуды легочного пульса по десяти межреберьям установила достоверный характер сдвигов после назначения различных противотуберкулезных препаратов.

После дачи тубазид внутрь (при хорошей его переносимости) и внутривенного введения ПАСК наблюдалось повышение кровенаполнения легких одинаковой выраженности ($P < 0,05$).

Ангиоспастический эффект стрептомицина и цикloserина оказался несколько более выраженным ($P < 0,01$), чем у этионамида ($P < 0,05$).

При повторном контрольном обследовании одних и тех же лиц без фармакологических воздействий сдвиги со стороны кровенаполнения легких были несущественными ($P < 0,9$).

У 6 больных, когда тубазид вызывал значительную одышку и сердцебиение, удалось установить его парадоксальный эффект на кровообращение легких. Вместо повышения амплитуды легочного пульса у 5 из 6 больных наблюдалось его нерезко выраженное снижение ($P < 0,2$). Возможно, малое число наблюдений не позволило выявить статистически достоверных различий. Во всяком случае указанный факт заслуживает внимания и дальнейшего изучения.

Очевидно, неодинаковый характер воздействия противотуберкулезных препаратов на кровообращение легких обуславливается их непосредственным и опосредованным действием через центры сосудодвигательной и легочной гемодинамики на тонус легочных сосудов. Скорее всего нужно думать об опосредованном действии противотуберкулезных препаратов на тонус сосудов.

Таким образом, нам удалось установить, что характер воздействия отдельных противотуберкулезных препаратов на кровообращение легких больных туберкулезом неодинаков. Тубазид и ПАСК (при хорошей их переносимости) вызывают повышение кровенаполнения легких. Назначение же стрептомицина, этионамида и циклосерина приводит к противоположным сдвигам.

Проведенные исследования позволяют считать изониазид и ПАСК препаратами, улучшающими кровообращение легких. Поэтому в комбинации со стрептомицином, циклосерином и этионамидом возрастает их роль, как средств, способных ослабить ангиоспастическое действие последних.

Диаметрально противоположное влияние стрептомицина и ПАСК на тонус гладких мышечных волокон установил также А. Ф. Яблонский (1956). Если ПАСК обладал расслабляющим действием на гладкую мускулатуру, то стрептомицин повышал ее тонус.

Такое же примерно мнение высказывали А. А. Харьков (1949, 1956), Н. Ф. Кислий (1966), С. И. Ашбель и И. А. Богословская (1970), изучавшие влияние стрептомицина и фтивазида на состояние периферических капилляров и ЭКГ и баллистокардиограмму (БКГ) больных туберкулезом легких. И. Т. Пятночка (1971) вы-

явил нарушение метаболизма и гипоксемии миокарда на фоне комбинированной химиотерапии как при аллергических, так и при токсических реакциях. В связи с этим автор рекомендует для улучшения деятельности сердечной мышцы проводить оксигенотерапию, применение средств, налаживающих трофическую деятельность сердечной мышцы.

В. А. Кошечкин (1972) и др. отмечают, что с внедрением в клиническую практику изониазида участились случаи инфаркта миокарда. Однако они не обоснованы на фактических данных. К данным указаниям необходимо относиться критически, поскольку изониазид очень широко применяется с целью не только химиотерапии туберкулеза и лепры, но и химиопрофилактики. Если бы действительно имелось учащение случаев инфаркта миокарда, оно не могло бы пройти незамеченным за 23 года его применения, прошедших со времени публикации указанных заключений. Учащение инфаркта миокарда в последние годы, по-видимому, обусловлено прежде всего продлением жизни населения и повышенной психической нагрузкой, а не применением наиболее эффективного из всех противотуберкулезных препаратов — изониазида.

Таким образом, имеющиеся материалы свидетельствуют, что противотуберкулезные препараты могут усугубить уже имеющуюся сердечно-сосудистую патологию, а в ряде случаев и вызвать ее. Поэтому при длительной специфической химиотерапии наряду с систематическим клинико-лабораторным контролем за состоянием больных необходим регулярный электрокардиографический контроль, а где возможно, и более углубленное инструментальное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Тератогенное и канцерогенное влияние противотуберкулезных препаратов

Лечение беременных должно проводиться с соблюдением мер предосторожности с учетом отрицательного влияния лекарств на плод. Между тем большинство беременных женщин принимают разнообразные медикаменты, в том числе и противотуберкулезные. Поэтому чрезвычайно важно изучение тератогенных свойств лекарств, поскольку многие из них, проходя через плацен-

тарный барьер, отрицательно действуют на еще неустановившиеся ферментативные системы эмбриона, нарушают эмбриональный морфогенез и вызывают разнообразные аномалии плода.

Несмотря на то что количество опубликованных работ по данному вопросу увеличивается, в клинике туберкулеза он мало изучен. Между тем в условиях длительной комбинированной химиотерапии, необходимой для достижения клинического излечения матери, существенно и сохранение здоровья новорожденного. В условиях инфекционной патологии весьма трудно решить вопрос о тератогенных свойствах каждого препарата в отдельности. Для этого необходимо сопоставление данных, полученных у группы женщин, страдающих активным туберкулезом, находящихся только на санаторно-гигиеническом лечении, с основной группой женщин, получающих терапию одним туберкулостатическим средством, что недопустимо.

Проводимые в настоящее время профилактические мероприятия и рациональная химиотерапия позволяют доводить до конца беременность у большинства больных туберкулезом женщин, без ущерба для здоровья как матери, так и ребенка.

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких является показанием для прерывания беременности, которое следует проводить в первые 12 нед беременности.

Специфическую химиотерапию беременных женщин, больных туберкулезом, проводят с учетом формы и фазы заболевания, в основном комбинацией туберкулостатических препаратов I ряда, в оптимальных, но не максимальных дозировках, вплоть до ремиссии процесса. Для предупреждения токсического влияния туберкулостатических средств на плод нельзя внутривенно вводить противотуберкулезные препараты. С осторожностью и на непродолжительное время следует назначать и стрептомицин.

Т. Г. Моисеева (1957) в исследовании, построенном на клинико-экспериментальном изучении влияния стрептомицина, фтивазида и ПАСК на развитие плода, показала, что все три перечисленных препарата легко проникают через плацентарный барьер. Примечательно, что при даче их в небольшой дозе на всем протяжении беременности Т. Г. Моисеева не выявила патологических изменений в организме новорожденных (обследо-

ванных от рождения до выписки их матерей из родильного дома) у всех наблюдавшихся ею больных. Исходя из полученных данных, она пришла к выводу, что препараты I ряда при осторожном использовании не оказывают отрицательного действия на эмбриогенез.

Robinson, Gambon (1964) приводят два случая врожденной глухоты у детей, матери которых в период беременности лечились стрептомицином, и еще шесть аналогичных наблюдений других авторов. В этом отношении представляет интерес исследование Copvey с соавт. (1965), наблюдавших 17 детей 6—13 лет, чьи матери во время беременности получали антибиотики. При аудиометрии у 8 из 17 детей было выявлено умеренное ухудшение слуха. В то же время Rasmussen (1969), обследовав 36 детей (2—15 лет), матери которых, будучи беременными, получали стрептомицин или дигидрострептомицин, только у одного обнаружил умеренное ухудшение слуха. Поэтому автор считает опасность ототоксического воздействия указанных антибиотиков преувеличенной. Во всяком случае вопрос этот очень серьезный и требует углубленного изучения на большом контингенте детей для получения достоверных данных.

Takase (1968) указывает, что плацента является значительным барьером для проникновения канамицина: его концентрация в крови плода в 2—8 раз ниже, чем в крови матери. Канамицин не проникает из крови матери и в ее молоко. Вместе с тем автор не рекомендует назначать препарат беременным с почечной патологией, поскольку опасность ототоксического воздействия канамицина на плод резко возрастает.

Из противотуберкулезных препаратов наиболее отчетливые данные об эмбриотоксическом влиянии установлены у этионамида. По данным Potrowska с соавт. (1966), из 1082 женщин, не получавших этионамида, пороки развития у детей наблюдались в 3,5% случаев, а при терапии этионамидом в 30,3% (у 7 из 22), т. е. почти в 10 раз чаще.

Kalich (1971) при экспериментальном изучении действия этионамида на потомство белых мышей установил следующее. Масса новорожденных мышат у матерей, получавших этионамид, была меньше, чем масса мышат у матерей, которые его не получали ($P < 0,01$). Смертность новорожденных мышат, рожденных от мышей, по-

лучавших этионамид, была заметно выше, чем в контрольной группе. Однако факт тератогенного действия этионамида требует дальнейшего серьезного изучения, поскольку и в опыте на крысах он вызвал у новорожденных крысят дистрофию костей черепа и грудины (Dluznewski, Gastil-Lewinski, 1971). Во всяком случае целесообразно, проявляя осторожность, не назначать этионамид и его производные больным туберкулезом в период беременности.

Jenlegents (1973), проведя сравнительный анализ результатов, полученных при обследовании детей, рожденных 2051 женщиной, из которых 432 лечились противотуберкулезными препаратами, в том числе рифампицином и этионамидом, не отметил у детей, рожденных от матерей, получавших противотуберкулезные препараты, преобладания уродств. Однако поскольку, по экспериментальным данным, рифампицин и этамбутол обладают эмбриотоксическим эффектом, автор все же считает нецелесообразным их назначение больным туберкулезом в период беременности.

Более примечательно для клинической практики исследование Bobrowitz (1974), который наблюдал 42 детей от больных матерей, лечившихся этамбутолом, в сроки до 9 лет после рождения и не отметил каких-либо отклонений в их развитии.

Следовательно, для ответственных высказываний в данном вопросе нельзя ограничиваться лишь гипотезой. Необходим анализ фактического материала, которого в настоящее время недостаточно.

Неблагоприятное влияние на плод оказывают кортикостероидные гормоны, применяемые беременными женщинами. Длительный прием этих препаратов и повышение доз приводят к торможению функции гипофиза и к развитию уродств у плода.

В последние годы на основании довольно неубедительных опытов, проводимых в основном на грызунах, некоторые зарубежные исследователи пытались доказать, что изониазид обладает канцерогенным действием на организм. Авторы не принимают во внимание того, что нередко у грызунов опухоли возникают спонтанно, онкологические же заболевания среди больных туберкулезом не выше, чем среди остального населения. За 23 года весьма широкого применения изониазида, причем не только с лечебной, но и с профилактической целью

во всем мире, охватывающего миллионы больных и здоровых лиц, канцерогенность препарата, если бы она оказалась реальной, не могла бы остаться незамеченной. Достаточно веские доводы против канцерогенного действия изониазида приводятся в работе Kehler (1975). Даже при даче препарата беременным мышам в высоких дозах (25—15 мг/кг) ни в одном случае не было выявлено ни мертворождения плода, ни каких-либо других отклонений.

Остаточные дистрофические изменения в легких, конечно, могут создать и создают благоприятную почву не только для развития хронических пневмоний, микотических заболеваний, но и для опухолевого перерождения метаплазированного эндотелия бронхов, альвеол. В этом прямой «вины» противотуберкулезных препаратов нет. Увеличение числа больных туберкулезом, которые страдают также опухолевыми заболеваниями легких, зависит от увеличения продолжительности их жизни.

Высказывания о канцерогенном действии других противотуберкулезных препаратов нам неизвестны.

Таким образом, если вопрос о канцерогенном действии противотуберкулезных средств может быть решен отрицательно, то вопрос об эмбриотоксическом их действии должен тревожить фтизиатров, особенно при назначении препаратов II ряда. Этионамид, очевидно, не следует назначать беременным женщинам, страдающим туберкулезом, остальные препараты можно назначать лишь по строгим показаниям, при тщательном наблюдении за функциональным состоянием печени и почек. В связи с предрасположением беременных женщин к гиповитаминозу при развитии у них токсикоза беременности, возникновении побочных реакций показано дополнительное назначение комплекса витаминов группы В и С в умеренных дозах, в частности препарата гендевида.

Подытоживая материалы, представленные в главе IV, мы хотели показать, насколько разнообразно действие противотуберкулезных препаратов на многие органы и системы человека. Отсюда следует, что фтизиатр должен хорошо знать не только форму туберкулеза, выявленную у больного, но получить все сведения о перенесенных и сопутствующих заболеваниях. Это необходимо, с одной стороны, для разумного назначения лекарств не только с учетом давности процесса, характера устойчивости микобактерий туберкулеза к туберкулостатиче-

ским препаратам, но для профилактики обострения сопутствующих заболеваний, исключения момента ятрогении. Ведь боли в области желудка у больного гастритом, диспепсические явления у больного с хроническим колитом, стенокардия у больного с коронарокардиосклерозом, подъем уровня артериального давления у больного с гипертонией, боли в области печени у больного холециститом и т. д. могут дать необоснованный повод для отказа от продолжения специфической химиотерапии и нанести непоправимый вред больному туберкулезом.

**МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ
И УСТРАНЕНИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ**

Методы профилактики побочных реакций

Частота и характер побочных реакций, как было показано, определяются не только фармакологическими свойствами, но и способами применения медикаментозных средств, а также индивидуальной реактивностью больного, его возрастом, наличием у него сопутствующих заболеваний. Поэтому возможность возникновения побочных реакций может быть ограничена при правильном и вдумчивом отношении врача к больному, при хорошем знании его анамнеза, особенно аллергической предрасположенности к лекарствам, пищевым и различным химическим веществам.

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты впервые проявляются преимущественно в первые два месяца химиотерапии. Поэтому медикаментозное лечение вновь выявленных больных по возможности желательно начинать в условиях стационара, чтобы адаптация больного к лекарствам, которые затем ему предстоит длительно принимать в амбулаторных условиях (при наличии производственной нагрузки и не всегда регулярного питания), происходила под постоянным контролем врача.

Присоединение различных интеркуррентных заболеваний вынуждает врача на фоне специфической химиотерапии применять антибактериальные препараты широкого спектра действия. Нерациональное сочетание лекарств при этом может привести к тяжелым последствиям. Чтобы сократить возможность этого, следует назначать каждый из антибиотиков широкого спектра действия коротким курсом, не более чем на 7—10 дней. Необходимо их использовать в таких сочетаниях с туберкулоостатическими препаратами, при которых бы не суммировалось отрицательное влияние применяемых лекарств на различные органы и системы. Поэтому для уменьшения отрицательного влияния сульфаниламидных препаратов, а также тетрациклина, эритромицина

на желудочно-кишечный тракт и печень при сопутствующей патологии данных органов следует на период назначения данных лекарств отменять ПАСК, тиацетазон, этионамид, протинамид, пиразинамид, морфазинамид, рифампицин. Недопустимо сочетать стрептомицин, канамицин, капреомицин, виомицин между собой и с антибиотиками широкого спектра действия, обладающими ототоксичностью (например, с неомицином и мономицином).

Определяя химиотерапию больных туберкулезом, не следует также во что бы то ни стало отказываться от применения противотуберкулезного препарата при первых симптомах побочного действия. В большинстве случаев их можно устранить. Своевременная диагностика побочных реакций и рациональное использование корригирующих средств позволяют, маневрируя назначениями, вести непрерывную комбинированную химиотерапию вплоть до клинического излечения больного. Однако при этом не следует упускать из виду необходимость проводить комплекс мероприятий, направленных на предупреждение побочных реакций; среди них, помимо регулярного приема пищи, существенную роль играет правильная организация режима больного, с правильным чередованием труда, отдыха, достаточного пребывания на воздухе. Очень полезны прогулки перед сном. Устранение гипоксемии, которая нередко отмечается у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких и которая ослабляется пребыванием на воздухе, может явиться существенным фактором в профилактике побочного действия противотуберкулезных препаратов.

Особую проблему представляют побочные реакции у лиц, нерегулярно питающихся и злоупотребляющих алкоголем. У них побочные реакции встречаются гораздо чаще, чем у других больных (Л. К. Симонян, 1970). Трудности лечения больных туберкулезом, злоупотребляющих спиртными напитками, заключаются в том, что у них, помимо поражения легких, одновременно наблюдаются поражения желудочно-кишечного тракта, печени, нервной системы, а также других органов и систем. Исследования пунктатов печени еще до начала химиотерапии выявляют у них белковую и жировую дистрофию и ряд ферментативных нарушений. Нередко еще до начала химиотерапии у них можно обнаружить периферические невриты, энцефалопатию, гипо- и авитаминозы.

Все это весьма затрудняет проведение длительной комбинированной химиотерапии. Поэтому рискованно назначать таким больным циклосерин, пиразинамид, особенно в амбулаторных условиях, в связи с возможностью токсического влияния этих препаратов на печень и на центральную нервную систему.

Нерегулярный прием лицами, злоупотребляющими алкоголем, противотуберкулезных препаратов обычно вынуждает вводить им препараты внутривенно. Для асоциальных больных, это один из результативных методов, который в определенной мере дисциплинирует их, приучает к режиму и в относительно короткий срок ведет к терапевтическому эффекту. Вопрос о хирургическом вмешательстве обычно приходится ставить раньше, чем у остальных больных туберкулезом.

Все виды лечения алкоголизма у больных туберкулезом должны проводиться на фоне индивидуальной психотерапии, а в необходимых случаях и с применением гипнотического сна. Вопрос же о возможности и необходимости применения рвотных средств и антабуса решается в каждом отдельном случае индивидуально (А. И. Ершов, 1966).

Регулярный прием пищи в течение суток и категорическое запрещение спиртных напитков являются существенными мерами профилактики побочных реакций.

Гипоальбуминемия, наблюдаемая у большинства больных хроническим деструктивным туберкулезом легких, может быть одной из причин плохой переносимости лекарств. В таких случаях эффективно назначение больным внутрь насыщенного кислородом в виде пены яичного белка (альбумина).

Один из существенных факторов, способствующих устранению побочного действия лекарств и повышению эффективности лечения — это занятие лечебной физкультурой (К. П. Просвирнов, 1969), а также трудовыми процессами (Ш. Р. Топчиев, 1972; Ш. А. Алимов, 1974, и др.). К. П. Просвирнов отмечает, что у лиц, длительно получавших стрептомицин и тубазид, но занимающихся физической культурой и трудовой деятельностью, побочные реакции отмечались в 3,7 раза реже, чем у больных, пользовавшихся только медикаментозным лечением.

Частота побочных реакций в санаториях Южного берега Крыма была реже обычной, не только благодаря

благотворной роли климатических факторов, но и благодаря правильной организации трудового режима больных. По данным Ш. Р. Топчиева с соавт. (1972), по месту жительства побочные реакции отмечались у 35,1% больных, а в условиях Южного берега Крыма у 24,8% больных. Когда же больным, находящимся в санаториях Крыма, рекомендовали трудовую деятельность, побочные реакции снижались до 17,1%. Это не случайные данные. Трудовая деятельность усиливает окислительные и обменные процессы в организме и тем самым способствует нейтрализации и выведению ряда токсичных продуктов биотрансформации лекарств, обуславливающих возникновение ряда осложнений медикаментозной терапии. Имея это в виду и рекомендуя больному гимнастику и трудовую деятельность, врач, конечно, должен сообразовать свои рекомендации с состоянием функциональных резервов больного, чтобы не допустить перегрузок, которые могут оказать неблагоприятное действие на организм.

Специфическую химиотерапию больных, аллергически настроенных, плохо переносящих различные лекарства, а иногда и пищевые продукты, необходимо начинать с большой осторожностью, обычно прибегая к различным методам дезаллергизации, в частности к применению кортикостероидных гормонов. В этих случаях без специальных показаний не следует назначать какие-либо лекарства, особенно парентерально.

Поскольку клинические проявления аллергических реакций от туберкулостатических препаратов отличаются стереотипностью, основные способы терапевтических воздействий при них до известной степени также однотипны. Больным необходимо обеспечить полноценное питание с ограничением приема углеводов и поваренной соли, дополнительным назначением молочных продуктов, овощей и фруктов. При зуде, ограниченных кожных высыпаниях, энантемах, конъюнктивитах, бронхоспазме, умеренной температурной реакции (ниже 38°C), нарастающей эозинофилии (до 15%) показано применение внутрь глюконата кальция по 0,5 г 3 раза в сутки, антигистаминных препаратов (димедрол, супрастин, пипольфен по 0,025—0,05 г 2—3 раза в сутки в течение 10—20 дней), а также витаминов А и С. Витамин А назначают по 50 000—100 000 ИЕ во время обеда, витамин С — по 0,3—0,5 г 2—3 раза в сутки.

При выраженных аллергических реакциях необходимо делать перерыв в лечении до исчезновения клинических признаков побочной реакции, а затем подключать препараты один за другим (лучше вначале в пониженной дозировке).

При распространенных лекарственных дерматитах внутривенно вводят в течение 7—10 дней 5—10 мл 30% натрия тиосульфата. При стойкой эозинофилии (более 15%) необходимо перейти на назначение другого препарата, не ожидая развития клинически выраженных аллергических реакций. Если лечение оказывается недостаточно эффективным или клинические симптомы аллергических реакций остаются выраженными (распространенный дерматит, отек Квинке, высокая эозинофилия), показано назначение преднизолона в суточной дозе 20—25 мг, конечно, в случае отсутствия противопоказаний к его применению. В первые 3—7 дней преднизолон можно применять один, а затем с обязательным последовательным включением туберкулостатических препаратов.

С расширением арсенала туберкулостатических препаратов методы специфической гипосенсибилизации больных (путем постепенного повышения доз назначаемых препаратов) в значительной мере потеряли свое значение. Они могут быть использованы с целью дезаллергизации у высокосенсибилизированных лиц, постоянно контактирующих с лекарствами (медицинских сестер, работников, связанных с производством медикаментов, особенно антибиотиков). Однако для них самое существенное и первоочередное значение имеет смена условий работы. Десенсибилизация в условиях сохраняющегося контакта с лекарствами у указанных лиц бессмысленна и даже вредна.

Преднизолон, будучи патогенетическим средством, при химиотерапии больных туберкулезом наряду с выраженным терапевтическим и дезаллергизирующим действием в ограниченном числе случаев (по нашим данным, у 20 из 118 больных, т. е. у 17%) сам также вызывает побочные реакции. По большей части они бывают нерезко выражены и легко устранимы. Лишь у 2,5% больных с сопутствующей патологией других органов и хроническим деструктивным специфическим процессом выявились серьезные осложнения при назначении преднизолона (спонтанный плевмоторакс, выраженная гематурия и нарастание воспалительных изменений).

«Стероидный» туберкулез легких нами был установлен лишь в 6,8% случаев, как вследствие длительного лечения глюкокортикоидными гормонами без противотуберкулезных препаратов у лиц, страдающих коллагенозами, бронхиальной астмой, амилоидно-липонным нефрозом и лучевой болезнью. Стероидные язвы желудка при применении преднизолона в умеренных дозах нами не наблюдались. Они наблюдались лишь у больных с гиперхроническим деструктивным процессом и сопутствующими тяжелыми осложнениями, в тех случаях, когда в послеоперационном периоде в связи с возникшей острой сердечно-сосудистой недостаточностью вводился внутривенно гидрокортизон в массивных дозах (от 300 до 600 мг в сутки).

Профилактика осложнений при применении глюкокортикоидных гормонов должна строиться на строгом отборе больных, тщательном клинико-лабораторном наблюдении за ними в процессе гормоно- и химиотерапии. Профилактика стероидного туберкулеза должна заключаться в систематическом клинико-рентгенологическом наблюдении за терапевтическими больными, длительное время получающими глюкокортикоидные гормоны, а у лиц с остаточными туберкулезными изменениями обязательна специфическая химиопрофилактика.

Представляется нецелесообразным внутривенное введение глюкокортикоидных гормонов больным с хроническим деструктивным туберкулезом легких перед предстоящим хирургическим вмешательством. Желательно также максимально ограничить их назначение этой группе больных даже внутрь в связи с возможностью дальнейшего угнетения уже сниженной функции коры надпочечников (Г. А. Коротаев, 1965).

Краткая характеристика противотуберкулезных препаратов и методы устранения их побочного действия

Изучение механизма терапевтического и побочного действия противотуберкулезных препаратов позволяет постепенно разрабатывать более рациональные методы устранения побочного влияния на организм больного.

Побочное действие лекарств определяется их структурой и физико-химическими свойствами, фармакокинетикой в организме, способом применения. Немаловаж-

ную роль играет выбор оптимальной дозы лекарства и правильного сочетания медикаментов. Описаны случаи лекарственных осложнений, обусловленные не только передозировкой лекарств, но и неудачным подбором их сочетаний, что приводило в отдельных случаях даже к летальному исходу. Поэтому мы решили предпослать разделу о способах устранения побочного влияния отдельных противотуберкулезных препаратов данные о химиотерапевтическом эффекте и механизме их побочного действия.

Знание механизма воздействия противотуберкулезных препаратов на различные системы организма необходимо для правильного подбора корректирующих средств. Очень важно иметь представление и о структурном антагонизме между отдельными противотуберкулезными препаратами и некоторыми витаминами. Тогда врачу будет понятно, почему последние так широко используются для устранения побочного действия лекарств.

Даны показания для назначения других корректирующих средств (глутаминовой кислоты, антигистаминных препаратов, АТФ и др.).

В ряде случаев, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, более существенно изменение способа введения противотуберкулезных препаратов, исходя из их физико-химических свойств, возможностей раздражающего влияния на желудочно-кишечный тракт, бронхи и т. д.

Нами также приведены основные синонимы употребляемых в настоящее время противотуберкулезных средств, поскольку врач, не зная разных фирменных названий одного и того же лекарства, может комбинировать их, как два разных. В результате может развиваться лекарственная устойчивость к данному препарату, а в ряде случаев наступить передозировка с вытекающими неблагоприятными последствиями.

Поскольку арсенал противотуберкулезных препаратов значительно расширился, представленные материалы будут иметь не только теоретическое значение, но помогут врачу в выборе более рационального метода лечения и своевременной коррекции возможных медикаментозных осложнений.

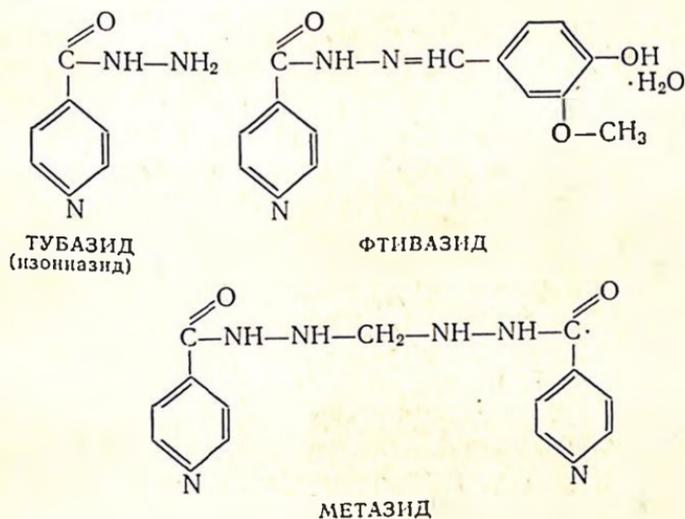
Врач должен знать результаты сравнительного испытания различных производных и соединений противо-

туберкулезных препаратов, а также корректирующих средств, чтобы в каждом отдельном случае выбирать наиболее рациональную методику химиотерапии (с учетом индивидуальных особенностей больного).

Гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК)—изониазид (синонимы: тубазид, INH, Rimifon и др.).

Международное название — изониазид. У нас в стране изониазид больше известен под названием тубазид.

Физические и химические свойства. ГИНК — гидразид-4-пиридин-карбоновой кислоты имеет следующее химическое строение:



Изониазид белый кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде, трудно — в спирте. От ГИНК получено много производных, в основном типа гидразонов (фтивазид, метазида, салюзид, ларусан, INH-17 и др.). Материалы о них представлены в разделе о гомологах противотуберкулезных препаратов.

Фармакологические свойства. ГИНК обладает высокой бактериостатической активностью в отношении лишь микобактерий туберкулеза, рост которых полностью задерживает на среде Сотона в разведении 1 : 3 200 000. Активность ГИНК не снижается от добавления к питательной среде 10% лошадиной сыворотки.

ГИНК оказывает не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие на возбудителя туберкулеза.

Адсорбируясь микробной клеткой, производные ГИНК существенным образом изменяют обмен, в особенности ферментативный. Наступающее при этом угнетение биосинтеза каталазы, сопровождающееся накоплением перекиси водорода в микробной клетке, инактивацией коферментов I и II, нарушением окислительных процессов, блокированием пиридоксальфосфата и рядом других сдвигов, обуславливает механизм бактериостатического действия на микобактерии туберкулеза.

ГИНК обладает многосторонним действием на макроорганизм: на центральную, вегетативную, периферическую нервную систему, дыхательную, сердечно-сосудистую и эндокринную системы, на функциональное состояние печени, обмен витаминов группы В, С и т. д. Изучению экспериментальных и токсикологических свойств тубазида посвящена работа М. А. Витолина (1957), в которой, в частности, показано стимулирующее влияние препарата на кору надпочечников.

Легко всасываясь из желудочно-кишечного тракта, ГИНК быстро проникает в кровь и в тканевую жидкость. Максимальное содержание его в крови наблюдается через 2 ч после приема препарата внутрь, но в постепенно убывающих концентрациях определяется еще 24 ч. ГИНК легко проникает в спинномозговую жидкость, где концентрация препарата примерно такая же, как в крови, достаточная для лечения туберкулезного менингита. При удовлетворительном функционировании почек кумуляции препарата в организме не происходит.

Инактивация производных ГИНК в организме осуществляется путем его ацетилирования и окисления с отщеплением гидразинового компонента от изоникотинового, образованием более простых соединений, вплоть до углекислоты и аммиака. За сутки из организма выводится в основном с мочой от 45 до 95% принятой дозы препарата.

В организме разных больных степень инактивации производных ГИНК неодинакова. Ее условно подразделяют на слабую, среднюю и сильную. Сильным считается тип инактивации при уровне активного ГИНК в суточной моче менее 10% принятой дозы, средним — от 10,1 до 13%, слабым — при более высоком уровне инактивации препарата. По уровню же концентрации препарата в крови к сильным активаторам относятся боль-

ные, имеющие концентрацию в крови менее 0,4 мкг/мл, а к слабым — 0,8 мкг/мл и более.

Важно учитывать не только процент, но и абсолютное количество выделенного активного ГИНК с мочой. Это позволит, не прибегая к сложному микробиологическому исследованию, иметь суждение об уровне препарата в крови. Выделение с мочой менее 50 мг активного ГИНК свидетельствует о малом уровне его в крови (ниже 0,4 мкг/мл), а более 70 мг — о достаточной бактериостатической концентрации (0,8 мкг/мл и выше; Т. И. Козулицына, 1969; Г. А. Смирнов, 1969).

Клиническое значение характера инактивации ГИНК заключается также в том, что у слабых инактиваторов выявляется более высокая бактериостатическая концентрация препарата в крови, которая обеспечивает более благоприятный эффект химиотерапии (Н. М. Рудой, 1969; Г. А. Смирнов, 1969).

Инактивацию производных ГИНК можно в определенной мере изменить переводом больных на одноразовый прием или повышение дозы препарата. При одновременном приеме производных ГИНК с ПАСК разложение и выделение изониазида замедляется, а в крови создается более высокая и длительно сохраняющаяся концентрация ГИНК.

Н. М. Рудой (1969) считает, что клиницисту при выборе оптимальной дозы производного ГИНК может помочь постановка туберкулостатической пробы, характеризующая соотношение концентрации препарата в крови и устойчивости к нему микобактерий туберкулеза.

Применение. Изониазид занял ведущее место в лечении туберкулеза. Его применяют обязательно в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами, а при наличии смешанной микрофлоры — с антибиотиками широкого спектра действия и сульфаниламидами.

Средняя суточная доза изониазида для взрослых составляет 0,6 г в сутки, назначают внутрь 1 или 2 раза в день. В начале лечения для лучшей адаптации больного и предупреждения побочных реакций ГИНК следует назначать 2 раза в день. У сильных инактиваторов ГИНК необходимо переходить на одноразовый прием всей суточной дозы (0,6 г), чтобы создать достаточно высокую концентрацию препарата, хотя бы на ближайшие несколько часов. Таким же методом введения (по

0,6 г раз в сутки) можно пользоваться при начальных степенях (до 1 мкг/мл) устойчивости микобактерий к изониазиду.

При появлении побочных реакций от дозы 0,6 г ее снижают до 0,3 г в сутки (в один прием). Эта доза достаточно эффективна и широко применяется за рубежом. Для больных массой менее 50 кг и лиц старше 60 лет оптимальная доза изониазида 0,3 г в сутки, которую лучше давать в один прием.

Высшие дозы изониазида для взрослых внутрь: разовая 0,6 г, суточная 0,9 г. Принимать изониазид внутрь можно независимо от времени приема пищи.

Вследствие высокой бактериостатической активности и относительно низкой токсичности тубазида как у нас, так и за рубежом делались попытки повысить дозу препарата до максимально переносимой, чтобы сократить сроки клинического излечения больных (Ш. А. Алимов и др., 1968; И. М. Бондарев и др., 1968, 1974, и др.). Детальные экспериментальные исследования, проведенные на различных животных, и клинические материалы позволили И. М. Бондареву с соавт. прийти к выводу, что повышение дозы тубазида до 20—30 мг/кг при одновременном применении комплекса витаминов и глютаминовой кислоты предупреждает развитие дистрофических изменений внутренних органов и побочных реакций.

Авторы установили, что применение тубазида в максимально переносимой дозе укорачивает сроки прекращения бацилловыделения и закрытия полостей распада.

Очень существен факт, установленный Б. Л. Стукаловой (1961), И. М. Бондаревым с соавт. (1974) и др., что одновременное применение тубазида с пиридоксином не снижает бактериостатической активности ГИНК.

Ввиду того что тубазид является наиболее эффективным и наименее токсичным туберкулостатическим препаратом, усовершенствование методики его применения как внутрь, так и парентерально несомненно заслуживает внимания.

Показания. Тубазид показан при всех формах и локализациях активного туберкулеза, особенно при свежеевыявленных и остро протекающих процессах.

Побочные эффекты. При лечении ГИНК побочные реакции наблюдаются относительно редко. Чаше

они возникают у лиц с органическим поражением нервной системы и печени, у пожилых лиц, страдающих диабетом и злоупотребляющих алкоголем.

В процессе лечения возможны зуд, мелкопапулезные и эритематозные высыпания на коже, болевые ощущения в области сердца, головные боли, головокружения, парестезии, редко периферический неврит. Иногда наблюдаются эйфория, ухудшение сна, в исключительно редких случаях развитие психоза. Изредка возникает лекарственный гепатит, который чаще всего протекает без клинически выраженных симптомов и выявляется лишь при функциональном исследовании печени. Изредка у мужчин отмечается гинекомастия, у женщин — меноррагия.

Могут наблюдаться симптомы гиперкортицизма по типу болезни Иценко — Кушинга.

Побочные явления от изониазида в основном наблюдаются в первые 3—4 нед его применения. При непрерывном применении препарата больше года, количество побочных реакций, по данным Bahrs (1961), заметно возрастает (до 52%) за счет нерезко выраженных желудочно-кишечных и нейротоксических осложнений, которые легко устраняются после отмены препарата. Bahrs также установил, что при непрерывном назначении ГИНК в течение 1—2 лет кожно-аллергические реакции у больных туберкулезом кожи встречались очень редко, лишь в 1% случаев, в то время как у больных туберкулезом легких они при той же методике выявлялись в 17% случаев. Данный факт наводит на мысль, что, помимо общей реактивности, на частоту и характер побочных реакций существенное влияние оказывает тип местной сенсibilизации пораженного специфическим процессом органа.

Указанные факты свидетельствуют о том, что врачу надо ориентироваться на данные не только клинических, но и биохимических исследований для продолжения рациональной витаминотерапии до полной нормализации ферментативной активности крови, что является косвенным подтверждением ликвидации дистрофических изменений во внутренних органах.

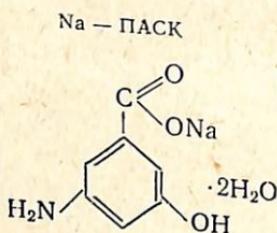
Низкая токсичность изониазида послужила основанием для его применения не только с лечебной целью, но и для химиопрофилактики туберкулеза у детей и взрослых из бациллярного окружения, у беременных,

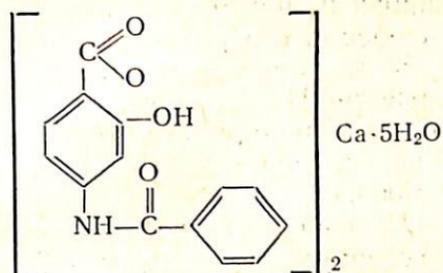
лиц, больных диабетом, силикозом. Мировой опыт применения тубазида с лечебной и профилактической целью у миллионов больных туберкулезом и здоровых лиц, а также опыт советских фтизиатров свидетельствуют о том, что полиневриты и пеллагроидные явления при назначении изониазида в рациональных дозах (до 600 мг для взрослых в сутки) наблюдаются исключительно редко. Кожно-аллергические, сердечно-сосудистые и т. п. осложнения наблюдаются несколько чаще. Однако они не служат помехой для продолжения химиотерапии, поскольку у 97% больных их удается устранить без перерыва в лечении благодаря применению разнообразных десенсибилизирующих средств и витаминов группы В (в первую очередь пиридоксина, тиамина), а также АТФ.

Большую часть токсических побочных явлений, вызванных производными ГИНК, устраняет пиридоксин (витамин В₆), который следует назначать внутримышечно в 2,5—5% растворе по 2 мл 1—2 раза в сутки. При парестезиях и других нейротоксических осложнениях целесообразно применение тиамина (витамина В₁), а при его недостаточной эффективности — АТФ. Тиамин назначают подкожно или внутримышечно в 6% растворе по 1 мл, АТФ — в 1% растворе по 1—2 мл внутримышечно 1 раз в сутки. После применения в течение 3—4 нед тиамина, пиридоксина либо АТФ в большинстве случаев медикаментозные осложнения, вызванные препаратами ГИНК, проходят бесследно, и становится возможным продолжение химиотерапии без дальнейшего назначения хирургических средств.

При аллергических реакциях, вызываемых препаратами ГИНК, проводят десенсибилизирующую терапию.

ПАСК. Натрия парааминосалицилат (ПАСК) — 4-амино-2-окси-бензоат натрия — имеет следующую структурную формулу:





ПАСК — это белый мелкокристаллический порошок. Хорошо растворим в воде, плохо — в спирте, с горьковатым специфическим вкусом. Синтезирован Леманом в 1946 г. С этого времени начато его широкое изучение и применение в клинике туберкулеза.

Химиотерапевтические и фармакологические свойства. Натриевая соль парааминосалициловой кислоты характеризуется специфичностью бактериостатического действия только на вирулентные микобактерии туберкулеза на жидкой питательной среде, в разведении 1 : 250 000 — 1 : 400 000. На другие микроорганизмы, а также на кислотоустойчивые сапрофиты она не влияет.

Механизм действия ПАСК благодаря структурному сходству этих двух химических соединений зависит от ее антагонистического отношения с парааминобензойной кислотой, необходимой для жизнедеятельности возбудителя туберкулеза.

При приеме внутрь ПАСК хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникая в кровь и внутренние органы. В терапевтической концентрации обнаруживается в крови через 4—8 ч после приема разовой дозы (3,0 г). Выводится из организма в основном с мочой в течение 24 ч. Кумулятивным действием ПАСК не обладает. У больных, получающих ПАСК, содержание глюкуроновой кислоты в крови и в моче повышено. Исследование содержания глюкозы и глюкуроновой кислоты выявило коррелятивные отношения пробы Ниландера с величиной показателей глюкуроновой кислоты. Это надо иметь в виду, чтобы при появлении глюкозурии у больных, принимающих ПАСК, не ставить ложного диагноза сахарного диабета. Н. П. Скакун (1953) с достаточной убедительностью показал (в опытах на собаках), что

даже при назначении больших доз ПАСК уровень сахара в сыворотке крови не повышается.

Препарат и особенно его растворы легко разлагаются под влиянием влаги, света и температуры выше 70—80°C. При разложении ПАСК отщепляется карбоксильная группа с образованием метааминофенола, который оказывает токсическое действие на организм, вызывая диспепсические явления.

Показания к применению. В связи с относительно слабым туберкулостатическим действием ПАСК назначают больным в комбинации с более активными противотуберкулезными препаратами при различных формах и локализациях туберкулеза. Противопоказания — выраженная патология почек (нефрит, далеко зашедший амилоидоз), заболевания печени (гепатит, цирроз, амилоидоз), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, сердечная декомпенсация.

Учитывая, что значительное число больных нерегулярно принимает ПАСК, необходимо проводить терапию под систематическим контролем содержания ПАСК в моче. Польские исследователи применяют более простой метод контроля: непосредственно определяя ее содержание в слюне в момент амбулаторного приема больного (Krawowska e.a., 1966).

ПАСК применяют в комбинации со стрептомицином, производными ГИНК и другими туберкулостатическими препаратами для усиления их бактериостатического действия и замедления развития к ним лекарственной устойчивости.

С этионамидом, протионамидом, пиразинамидом и тиоацетазоном ПАСК применяют редко из-за их общей способности вызывать желудочно-кишечные расстройства.

Способы применения. Натриевая соль ПАСК выпускается в виде различных лекарственных форм: порошка, таблеток с защитным покрытием и без него, гранул и 3% раствора для внутривенных вливаний. ПАСК применяют внутрь в виде порошка и таблеток. Для взрослых суточная доза составляет 9—12 г, назначают ее в три приема. Истощенным больным (массой меньше 50 кг), а также в случаях плохой переносимости суточная доза может быть уменьшена до 6 г. Натрия парааминосалицилат следует принимать после еды (через 30 мин — 1 ч), запивая молоком, щелочной минеральной

водой или 5% раствором питьевой соды (гидрокарбонат натрия).

В последнее время подтверждена возможность однократного приема суточной или несколько уменьшенной дозы препарата. Это рационально главным образом в амбулаторной практике. При этом обеспечивается достаточно высокая концентрация и хорошая переносимость препарата (А. Е. Рабухин, 1970).

Внутрь принимают также гранулы ПАСК, которые состоят из 1 части натрия парааминосалицилата и 2 частей сахара (1 чайная ложка содержит 2 г ПАСК). Разовая доза может составить 1 или 2 столовые ложки препарата, что соответственно равно 2 или 4 г ПАСК. Принимая по 1 ложке 3 раза в день, больной получает 6 г, а принимая по 2 ложки 2 раза в день — 8 г препарата. Гранулированная ПАСК особенно рекомендуется больным, у которых прием внутрь таблеток вызывает желудочно-кишечные расстройства.

Побочные эффекты. Серьезных побочных явлений при лечении ПАСК не наблюдается. Наиболее часто встречаются расстройства желудочно-кишечного тракта. Больные отмечают ухудшение аппетита, тошноту, рвоту, вздутие живота, боли, понос, иногда запор. В большинстве случаев после уменьшения дозы или кратковременного перерыва в лечении эти явления исчезают. Реже приходится полностью отказываться от применения препарата из-за упорных диспепсических расстройств, дерматитов. Иногда приносит пользу назначение ПАСК в виде гранул или его гомолога — БЕПАСК. Редко наблюдаются гематологические осложнения: эозинофилия, анемия. Весьма редки агранулоцитарные реакции. Лечение подобных осложнений сводится к отмене препарата, назначению антигистаминных средств, хлорида кальция, аскорбиновой кислоты, при распространенных дерматитах, агранулоцитозе показано применение глюкокортикоидных гормонов, а при анемии — препаратов железа и витамина В₁₂.

В зависимости от характера и выраженности аллергических расстройств лечение ПАСК может быть прервано до ликвидации осложнения или прекращено совсем.

Побочные реакции от ПАСК могут зависеть от способа его хранения: когда он хранится в полиэтиленовых мешочках, он вызывает диспепсические расстройства в

2 раза реже, чем когда он содержится в обычной стеклянной таре. Вследствие опасности указанных осложнений и для уменьшения раздражающего влияния ПАСК на желудочно-кишечный тракт отечественная медицинская промышленность разработала лекарственную форму ПАСК со специальным защитным покрытием.

Диспепсические явления от ПАСК могут зависеть и от его фармакологических свойств, вызывающих изменения сократительной способности и тонуса кишечника.

В больших дозах ПАСК оказывает антитиреотическое действие, а при длительном применении может вызвать развитие зоба. Это следует учитывать при лечении больных с гипофункцией щитовидной железы, а также при лечении больных, проживающих в районах, эндемичных для зоба, в связи с недостатком йода в питьевой воде.

Систематического лабораторного контроля и осторожности в дозировке препарата требуют нерезко выраженные изменения мочи, связанные с патологией почек и мочевыводящих путей. При наличии белка до 1,0 г/л применение препарата возможно. При нарастании концентрации белка и появлении других признаков раздражения почек лечение ПАСК должно быть прекращено. В то же время изменения функции почек, наблюдаемые вследствие туберкулезной интоксикации или специфического поражения, не являются противопоказанием к лечению ПАСК, ибо они устраняются под влиянием эффективной терапии.

Аллергические реакции могут проявляться в виде возникновения летучего эозинофильного инфильтрата в легких, ангионевротического отека Квинке, бронхиального синдрома.

Случаи токсического влияния препарата на печень и почки обнаруживаются довольно редко, в основном у лиц, злоупотребляющих алкоголем и у лиц с патологией указанных органов.

Следует с осторожностью назначать натриевую соль ПАСК больным с умеренно выраженной патологией желудочно-кишечного тракта. В таких случаях необходимо начинать лечение сниженными дозами (4—6 г в сутки), постепенно повышая их. Аналогичная терапевтическая тактика может быть рекомендована при указании в анамнезе на гепатит и начальных формах амилоидоза.

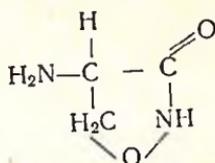
Возникновения диспепсических расстройств в известной мере можно избежать, если ПАСК принимать после

еды и запивать молоком или щелочной водой. При выраженных диспепсических расстройствах целесообразно переходить на прием внутрь БЕПАСК или на внутримышечное введение пасомидина, который больные переносят гораздо лучше. При соответствующих показаниях может быть применено также внутривенное капельное введение 3% раствора ПАСК.

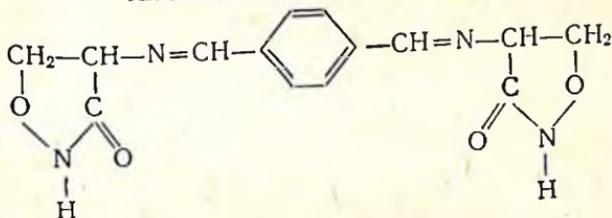
При возникновении признаков нарушения деятельности печени прием ПАСК необходимо немедленно прекратить до нормализации функциональных показателей печени. Для ускорения коррекции выявленных отклонений показано применение витамина В₆ в 2,5% растворе по 2 мл внутримышечно, витамина В₁₂ по 200 мкг 2 раза в неделю, метионина по 0,5 г 2 раза в сутки и липамида по 0,025 г 2 раза в сутки.

Циклосерин — D-4-амино-3-изоксазолон имеет следующую структурную формулу:

ЦИКЛОСЕРИН



ТЕРИЗИДОН (ТЕРИВАЛИДИН)



Циклосерин — гигроскопический порошок белого цвета. Действует почти на все известные микроорганизмы как грамположительные, так и грамотрицательные, а также на амебы, крупные вирусы (кроме гриппа). На микобактерии туберкулеза *in vitro* действует слабее основных противотуберкулезных препаратов, задерживая рост микобактерий туберкулеза при концентрации его от 5 до 25 мкг/мл в питательной среде. Однако он активен по отношению не только к свободно циркулирующим, но и ко внутриклеточно расположенным возбудителям.

Действие циклосерина на мышей, морских свинок и кроликов при экспериментальном туберкулезе оказалось парадоксально неэффективным. Однако применение препарата у людей выявило его лечебные свойства (Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян, 1959; В. В. Уткин, 1968).

Работа, проведенная З. С. Степаняном, М. А. Брегер и И. Р. Больнь (1960) при изучении фармакокинетики циклосерина параллельно у мышей, кроликов, собак и человека, позволила выяснить, что у животных химиотерапевтический эффект не выявляется вследствие быстрой элиминации препарата из организма. У больных туберкулезом людей, несмотря на значительные индивидуальные особенности как всасывания, так и выделения циклосерина, он гораздо дольше задерживается в крови, благодаря чему и обеспечивается его химиотерапевтический эффект.

Клиническое применение в настоящее время нашел только правовращающий изомер — D-циклосерин, L-циклосерин ввиду резкой его токсичности снят с производства.

При приеме внутрь циклосерин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь. Его максимальная концентрация в крови определяется через 4—8 ч. Препарат проникает в спинномозговую жидкость. 50—80% введенной дозы выводится с мочой.

Несмотря на широкий спектр действия, циклосерин нашел основное свое применение при лечении туберкулеза. Однако его меньшая эффективность и довольно выраженная нейротоксичность все же ограничивают возможность его применения, особенно в амбулаторной практике.

Назначают циклосерин внутрь в виде таблеток. Разовая доза 0,25 г, суточная — 0,75 г. При массе больных менее 50 кг суточная доза составляет 0,5 г. Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 20°C.

При возникновении нерезко выраженных нарушений сна, ухудшении памяти либо умеренно выраженном возбуждении после 3—5-дневного перерыва внутрь назначают глютаминовую кислоту (по 0,5 г 3 раза в сутки, после еды, чтобы избежать ее раздражающего влияния на слизистую оболочку желудка). При этом лечение циклосерином удается продолжить. При недостаточном эффекте может оказаться полезным назначение 1—2 мл

2,5% раствора пиридоксина или 1—2 мл 1% раствора АТФ.

В части случаев приходится прибегать к седативным и снотворным средствам, транквилизаторам. При повышенной возбудимости и ухудшении сна показано назначение камфоры бромистой по 0,15—0,25 г 2 раза в сутки после еды, ноксирона по 0,25 г на ночь либо барбитуратов: люминал по 0,05 г, амитал-натрий или нембутал по 0,1 г на ночь. При недостаточной эффективности барбитуратов может быть применен аминазин внутрь по 0,025 г 1—2 раза в сутки после еды. В этих случаях показано применение также элениума (либриум) внутрь по 5—10 мг 2—3 раза в сутки или седуксена по 0,005 г 1—2 раза в сутки.

Терапевтический эффект глутаминовой кислоты объясняется ее свойством связывать избыток аммиака в крови, который возникает в результате метаболизма циклосерина в организме. Нейротоксические осложнения считаются следствием воздействия аммиака на центральную нервную систему.

При возникновении депрессивного состояния показано назначение транквилизаторов, в частности мелипрамина (имизин), внутрь, начиная с дозы 0,025 г 1 раз в день, которую в течение 3—4 дней повышают до 0,1 г или до 5 мл 0,5% раствора аминазина глубоко в ягодичную мышцу. Указанную выше корригирующую терапию там, где это возможно, следует проводить под наблюдением психиатра.

Вследствие побочных реакций пользоваться циклосерином в амбулаторной практике следует с осторожностью.

Весьма редко встречаются более тяжелые реакции (безотчетное чувство страха, психастеническое состояние, галлюцинации, судороги, потеря сознания). В таких случаях продолжение лечения циклосерином противопоказано, необходима срочная консультация психиатра.

Надо осторожно подходить к назначению циклосерина у людей с не вполне устойчивой психикой, тем более нежелательно назначать им комбинацию циклосерина с глюкокортикоидными гормонами.

При амбулаторном лечении для предупреждения возможности возникновения побочных реакций не следует назначать циклосерин больным, злоупотребляющим алкоголем; лицам, профессия которых требует быстрой от-

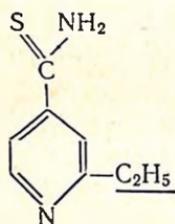
ветной реакции и связана с риском травматизма, а также с перегревом (водители транспорта, крановщики, электрики, работники горячих цехов и др.).

В случаях, когда умеренно выраженные нейротоксические осложнения не поддаются медикаментозной коррекции, циклосерин может быть заменен его производным теризидоном (теривалидин), который больные лучше переносят. При побочных реакциях теризидона терапевтическая тактика остается такой же, как и при лечении циклосерином.

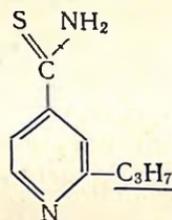
Изредка в первые дни приема циклосерина может наблюдаться эозинофилия или подъем температуры до 37,5—38°C. Указанные симптомы быстро проходят после снижения дозы препарата или перерыва в лечении на 2—3 дня.

Этионамид — тиоамид- α -этилпиридиновой кислоты, или 2-этил-4-тиокарбамоил-4-пиридин. Его структурная формула:

ЭТИОНАМИД



ПРОТИОНАМИД



Этионамид — порошок яркого желто-лимонного цвета, слабо растворимый в воде.

Этионамид обладает узким спектром действия. Наиболее активен в отношении микобактерий туберкулеза человеческого типа. В одинаковой мере подавляет рост чувствительных и устойчивых к другим противотуберку-

лезным препаратом штаммов микобактерий. Перекрестная устойчивость наблюдается только с тиосемикарбазоном.

Бактериостатическая концентрация *in vitro* равна 0,5—2,5 мкг/мл питательной среды. Химиотерапевтическая эффективность при экспериментальном туберкулезе примерно в 10 раз ниже, чем у изониазида, но выше стрептомицина. Этионамид активен в отношении как внутриклеточно расположенных, так и свободно циркулирующих микобактерий туберкулеза.

Этионамид используется в основном для лечения больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза при наличии лекарственной устойчивости микобактерий к препаратам I ряда или плохой их переносимости.

Выявлен синергизм действия этионамида при комбинированном применении его с изониазидом.

Механизм бактериостатического действия этионамида связан с нарушением синтеза белка микобактериями туберкулеза, а также с повышением проницаемости их оболочки, что облегчает проникновение через нее медикаментов.

Этионамид эффективен не только при туберкулезе легких, но и при специфическом поражении бронхов и плевральных оболочек, поэтому применяется также местно (эндобронхиально или интраплеврально).

Препарат назначают внутрь, в свечах и внутривенно. Разовая доза при приеме внутрь равна 0,25 г, суточная 0,75 г (больным массой ниже 50 кг — 0,5 г). Облатки принимают через 30—60 мин после приема пищи для уменьшения раздражающего действия препарата на желудочно-кишечный тракт.

При кожных высыпаниях типа крапивницы показано назначение десенсибилизирующей терапии. При распространенных дерматитах от этионамида препарат следует отменить и, помимо десенсибилизирующих средств, вводить внутривенно тиосульфат натрия.

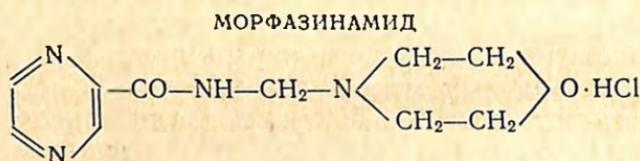
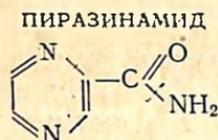
Наиболее действенным средством, устраняющим побочные реакции этионамида, является **никотинамид**. Его назначают внутрь по 0,1 г 2—3 раза в сутки. До известной степени никотинамид можно заменить никотиновой кислотой (по 0,02—0,03 г 3 раза в сутки после еды). Эффективен также пиридоксин в 2,5% растворе по 2 мл внутримышечно.

Переносимость этионамида улучшается, если при гипохилии больным давать во время еды разведенную соляную кислоту, желудочный сок — пепсин, а при гиперхилии — экстракт белладонны по 0,015 г 2—3 раза в сутки или викалин по 1—2 таблетки после еды. Возникновение диспепсических расстройств предупреждает назначение основного нитрита висмута по 0,5 г 2—3 раза в сутки. При плохом аппетите показано применение малых доз инсулина (по 15 единиц за 30 мин до еды). При упорных диспепсических расстройствах показана замена этионамида протионамидом, который больные переносят значительно лучше.

При побочных реакциях протионамида терапевтическая тактика остается такой же, как и при лечении этионамидом.

С целью ослабления раздражающего действия этионамида на желудочно-кишечный тракт его иногда вводят в виде свечей или внутривенно капельно.

Пиразинамид (амид пиразинкарбоновой кислоты). Его структурная формула:



Пиразинамид — белый кристаллический порошок, растворимый в воде только при нагревании. По своей бактериостатической активности он уступает большинству препаратов II ряда, но имеет и существенное преимущество. Препарат хорошо проникает в туберкулезные очаги, а самое основное — его активность не снижается в кислой среде казеозных масс. В связи с этим препарат назначают больным со специфическими лимфаденитами любой локализации, при туберкуломах и казеозно-пневмонических процессах. Пиразинамид действует бактериостатически на микобактерии туберкулеза как чувствительные, так и устойчивые к другим противотубер-

кулезным препаратам. Вместе с тем он обладает и существенным недостатком, поскольку является наиболее гепатотоксичным из всех противотуберкулезных препаратов. Поэтому назначать его больным с патологией печени нельзя.

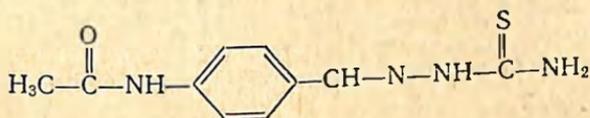
Суточная доза пиразинамида для взрослых 1,5—2 г (по 1 г 2 раза или по 0,5 г 3 раза).

При биохимических показателях выше нормы, связанных с гепатотоксическим действием препарата, лечение пиразинамидом прекращают и проводят корректирующую терапию витамином В₁₂ внутримышечно (по 200 мкг 2 раза в неделю), витамином В₆ внутримышечно ежедневно (100—200 мг) и метионином по 0,5 г 2—3 раза в сутки. Полезно также назначение липамида по 0,025 г 3 раза в сутки. После нормализации биохимических показателей терапия пиразинамидом может быть возобновлена. Лицам, перенесшим инфекционный гепатит и страдающим алкоголизмом, пиразинамид следует назначать с осторожностью, при обязательном контроле за функцией печени.

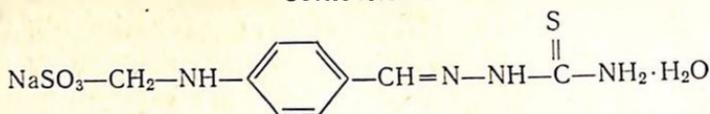
Иногда на фоне лечения пиразинамидом наблюдаются артралгии, напоминающие приступы подагры, связанные с задержкой мочевой кислоты в организме. Они могут быть купированы преднизолоном в суточной дозе 5—15 мг, применяемом в течение 2—3 нед. При диспепсических расстройствах показано применение никотинамида внутрь по 0,1 г 2 раза в сутки или пиридоксина в 2,5% растворе по 2 мл внутримышечно. В тех случаях, когда желудочно-кишечные нарушения не поддаются медикаментозной коррекции, пиразинамид можно заменить морфазинамидом, который реже вызывает их. При побочных реакциях морфазинамида терапевтическая тактика остается такой же, как и при лечении пиразинамидом.

Тиацетазон (международное название). В Советском Союзе известен под названием тибона. По химической структуре это тиосемикарбазон параацетоаминобензальдегида. Его структурная формула:

ТИАЦЕТАЗОН



СОЛЮТИЗОН



Тиаоацетазон — мелкокристаллический порошок горького вкуса, плохо растворимый в воде. Тиаоацетазон обладает относительно слабым бактериостатическим действием лишь избирательно по отношению к микобактериям туберкулеза. Используется как заменитель ПАСК. В связи с тем что выявлена перекрестная устойчивость тиаоацетазона с этионамидом (протионамидом) и этоксидом, его не следует назначать больным с лекарственной резистентностью к данным препаратам.

Тиаоацетазон назначают внутрь после еды по 0,05 г 2 раза в день. Противопоказано применение при патологии печени, почек и кроветворной системы.

Вызывает примерно такого же характера побочные реакции, как этоксид, в связи с этим терапевтическая тактика врача должна быть такой же, как при побочных реакциях от этоксида. Помимо того, он обладает и резко выраженным нефро- и гепатотоксическим действием, что вынуждает систематически (не реже 2 раз в месяц) проводить анализ мочи и функциональное исследование печени.

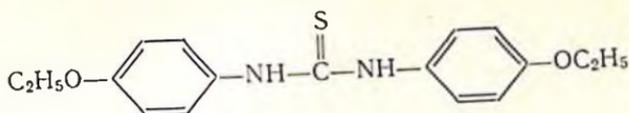
При возникновении патологических отклонений (альбуминурия, цилиндрурия), а также повышении уровня аминофераз, билирубина терапию тиаоацетазоном также следует прерывать.

Тиаоацетазон, особенно в тропических странах, способен вызывать тяжелые язвенные дерматиты, очевидно аллергического генеза. В этих случаях также безусловно необходима немедленная отмена препарата и назначение десенсибилизирующих средств, в том числе и глюкокортикоидных гормонов.

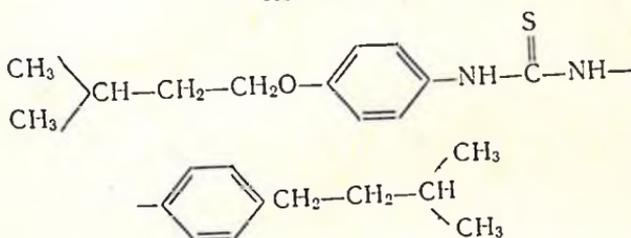
Растворимая форма тиаоацетазона — солютизон, используемая в виде аэрозоля, может оказывать раздражающее влияние на слизистую оболочку дыхательных путей, вызывая кашель, одышку, увеличение количества мокроты. В таких случаях необходим перерыв в лечении на несколько дней, назначение бронхолитических средств внутрь или в виде аэрозоля.

Этоксид-4,4'-диэтокситиокарбанилд. Его структурная формула:

ЭТОКСИД



ИЗОКСИЛ



Этоксид синтезирован в Советском Союзе в 1952 г., но клиническое его применение начато с 1959 г. Белый мелкокристаллический порошок горького вкуса. Нерастворим в воде, но растворим в горячем спирте.

Этоксид обладает только избирательным бактериологическим действием в отношении микобактерий туберкулеза, но оно довольно слабо выражено и проявляется в разведении не выше 1 : 250 000, 1 : 500 000. При прибавлении к питательной среде сыворотки крови активность этоксида уменьшается. Наблюдается перекрестная устойчивость этоксида с тиосемикарбазоном и этионамидом. Назначают внутрь сразу после приема пищи. Разовая доза 0,5 г, суточная 1,5—2 г. Применяют в основном как заменитель ПАСК при плохой переносимости последней.

Относительно редко вызывает побочные реакции, которые быстро проходят после 2—3-дневного перерыва в лечении. К ним относятся головная боль, диспепсические расстройства. Аллергические осложнения (температурная реакция, сыпь) легко устраняются при назначении десенсибилизирующих средств (димедрол, супрастин и др.). Однако не следует забывать, что этоксид способен у 0,8% больных вызывать тяжелые агранулоцитарные реакции, которые развиваются исподволь, незаметно, а затем принимают бурное прогрессирующее течение, которое в ряде случаев приводит к гибели больных, в связи с присоединившейся вторичной флорой. Клиника и лечение агранулоцитарных реакций подробно изложены в главе III.

Противотуберкулезные антибиотики. Физические и химические свойства. Большинство противотуберкулезных антибиотиков — производные лучистых грибов, относящихся к роду *Streptomyces*. В частности, стрептомицин — производное *Streptomyces Actinomyces*, канамицин — производное *Streptomyces Kanamyceticus*, виомицин (флоримицин) — производные *Streptomyces Floride*, капреомицин — производное *Streptomyces Orchidaceus*, циклосерин — производное *Streptomyces Capreolilis*. Дигидрострептомицин — это восстановленная форма стрептомицина, в котором альдегидная группа заменена оксиметильной. Циклосерин существенно отличается по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам от указанных выше четырех антибиотиков, поэтому он рассмотрен отдельно.

Фармакологические свойства. Стрептомицин, канамицин, виомицин и капреомицин, помимо того, что обладают высокой бактериостатической активностью по отношению к микобактериям туберкулеза, являются также антибиотиками широкого спектра действия, воздействующими как на грамположительную, так и на грамотрицательную флору. Поэтому они нашли широкое применение не только в клинике туберкулеза, но и в широкой медицинской практике. Наиболее активным из указанных антибиотиков является стрептомицин, затем канамицин, виомицин и капреомицин. Все они применяются в клинической практике в виде сернокислых солей указанных антибиотиков, которые хорошо растворяются в воде, быстро всасываются в кровь, где создают оптимальную бактериостатическую концентрацию, достигающую своего максимума через 6—8 ч и затем постепенно снижающуюся, и почти полностью выделяются почками в течение суток. При нормальном функциональном состоянии почек указанные антибиотики кумулятивными свойствами не обладают. Однако при снижении выделительной способности почек может наступить их ретенция, вследствие чего резко возрастает их ототоксическое и нефротоксическое действие.

Указанные антибиотики отличаются способностью концентрироваться в эндолимфе внутреннего уха, где их концентрация примерно в 50—100 раз превышает таковую в крови. Это обстоятельство, очевидно, наиболее существенно для объяснения токсического влияния их на слух и вестибулярный аппарат.

Перекрестной устойчивостью указанные антибиотики между собой не обладают. Правда, еще нельзя этот вопрос считать окончательно выясненным в отношении капреомицина, поскольку в зарубежной литературе высказываются диаметрально противоположные точки зрения. Поэтому в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР проводится специальное исследование для выяснения данного вопроса, существенного для клинической практики.

Проведенные в Центральном институте туберкулеза исследования не подтверждают ряда работ зарубежных исследователей о значительном нефротоксическом действии антибиотиков. Совершенно четко обнаружилось, что оно чаще проявляется в случаях возникновения аллергических реакций, когда резко возрастает сосудистая проницаемость.

Все указанные антибиотики обладают довольно выраженным сенсибилизирующим воздействием на организм. Это объясняет частоту возникновения при их применении эозинофилии, уртикарной сыпи и бронхоспазма и ряда других аллергических реакций.

Необходимо отметить, что ко всем указанным антибиотикам легко возникает лекарственная устойчивость бактериальной флоры и микобактерий туберкулеза. Поэтому монотерапия ими допустима в пределах 5, максимум 10 дней при заболеваниях, вызванных вторичной гноеродной флорой. Химиотерапия туберкулеза должна проводиться ими обязательно в сочетании с другими специфическими препаратами.

Помимо влияния на VIII пару черепномозговых нервов и на почки, указанные антибиотики оказывают разностороннее действие и на другие органы и системы, что подробно рассматривается в главе IV.

Применение. Стрептомицин сульфат нашел широкое применение при химиотерапии туберкулеза как препарат, которым лечат больных в основном со свежес выявленным активным туберкулезом различной локализации. Средняя суточная доза его 1 г. Суточная доза лицам старше 60 лет и плохо переносящим его снижается до 0,5 г. Дигидрострептомицин, обладая менее выраженным аллергизирующим влиянием, оказывает более выраженное ототоксическое действие. Он применяется (в суточных дозах 1,0—0,5 г) лишь у лиц, чувстви-

лизированных к стрептомицину, или в химическом комплексе с рядом препаратов и витаминов — в виде пасомицина, стрептосалиозида, стрептогинкпасската, пантотената и аскорбината стрептомицина.

Канамицин, виомицин (флоримицин) и капреомицин назначают в основном больным с хроническим деструктивным туберкулезом легких при наличии у них лекарственной устойчивости к стрептомицину. Начинают лечение с суточной дозы 0,5 г, затем дозу увеличивают до 1 г. Препарат вводят 6 дней подряд, на 7-й день обязательно делают перерыв во избежание ототоксического и нефротоксического действия. Длительность курса лечения определяется клиническими показаниями и составляет в среднем 2—4 мес.

Стрептомицина сульфат назначают не только внутримышечно, но и внутривенно капельным способом, обычно в сочетании с тубазидом и ПАСК. Остальные антибиотики внутривенно вводить не рекомендуется, так как может проявиться ототоксическое и нефротоксическое действие.

Весьма существенно внимательное наблюдение за слухом — клиническое и по возможности аудиометрическое. При первых симптомах понижения слуха, а также при проявлении шума или звона в ушах указанные препараты следует немедленно отменить и внутримышечно назначить по 1—2 мл 6% раствора витамина В₁, лучше в комплексе с АТФ по 1—2 мл в 1% растворе в течение 1—1½ мес.

При поражении вестибулярного аппарата отмечают головокружение, которое более заметно при быстрой перемене положения тела, нистагм, неустойчивость в позе Ромберга. Больной не может пройти по прямой линии в темноте или с закрытыми глазами. Нарушается пальце-носовая и коленно-пяточная пробы. При остро возникших и резко выраженных вестибулярных расстройствах указанные антибиотики следует отменить. Чаще всего вестибулярные нарушения развиваются постепенно и умеренно выражены. В этих случаях, а также при других нейротоксических осложнениях (головные боли, ухудшение сна, парестезии) назначают пантотенат кальция внутрь (по 0,2—0,4 г 2 раза в сутки). При недостаточном эффекте от пантотената кальция целесообразно применение АТФ по 1—2 мл внутримышечно в 1% растворе.

Изредка, в основном у лиц пожилого возраста с коронаросклерозом после назначения данных антибиотиков выявляются болевые ощущения в области сердца, которые могут быть устранены назначением спазмолитических средств (папаверин, но-шпа и др.).

Рифампицин — полусинтетический антибиотик, производное рифамицина. По клинической структуре это 3-(4-метил-1-пиперазинил-иминометил)-рифампицин SV. Синонимы: рифадин, римактан, бенемидин.

Исходный продукт рифамицина SV — антибиотик широкого спектра действия с относительно слабой активностью в отношении микобактерий туберкулеза, продукт жизнедеятельности грибов *Sireptomycetes mediterannei*. Рифампицин, подавляя синтез ДНК и РНК бактериальной клетки, резко нарушает его обменные процессы.

Рифампицин, с одной стороны, блокирует белковый синтез на поверхности микробной клетки, а с другой — является специфическим ингибитором ДНК-зависимой РНК у микобактерий.

Хорошая диффузионная способность препарата, относительно длительное нахождение его во внутренних органах обеспечивают эффективность рифампицина не только при ежедневном его приеме, но и при интермиттирующем введении. Рифампицин обладает высокой бактериостатической активностью. На жидкой среде Школьниковой подавляет рост микобактерий туберкулеза в концентрации 1 мкг/мл, а на твердых средах — в концентрации 10 мкг/мл.

Рифампицин легко растворим в воде, быстро всасывается из кишечника в кровь. Состояние желудочно-кишечного тракта и наличие в нем пищевых масс существенно влияют на проникновение рифампицина в кровь. Поэтому разработана наиболее оптимальная методика его приема за 30—60 мин до еды. После приема 450—600 мг препарата терапевтическая концентрация его сохраняется в течение 12—24 ч. Выводится преимущественно с желчью и частично с мочой. Поэтому рифампицин с чрезвычайной осторожностью следует назначать лицам, перенесшим гепатит, и не назначать больным с явной печеночной патологией.

Рифампицин выпускают в капсулах по 0,15 и 0,3 г. Суточную дозу 0,45—0,6 г принимают в один прием, обязательно в комбинации с другими препаратами,

к которым сохранена лекарственная чувствительность возбудителя.

Рифампицин, будучи весьма эффективным противотуберкулезным препаратом, применяют для лечения в основном хронических деструктивных форм туберкулеза легких, когда не удается достигнуть эффекта при назначении других препаратов. Рифампицин обладает также широким спектром антимикробного действия, особенно по отношению к грамположительной флоре. Поэтому он с успехом может быть использован и при неспецифических пневмониях, но при этом его назначают дробно в 3—4 приема по 0,15 г.

Учитывая гепатотоксические свойства рифампицина, терапия им возможна только при условии систематического контроля за функциональным состоянием печени (щелочной фосфатазы и альдолазы, уровнем аминотрансфераз, тимоловой пробы, билирубина не реже, чем один раз в месяц).

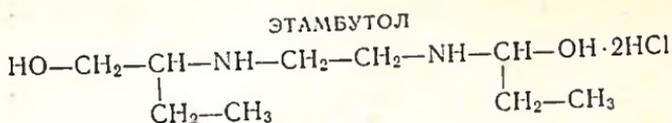
Гепатотоксическое действие рифампицина чаще отмечается при его комбинации с изониазидом. При выявлении уже начальных функциональных нарушений со стороны печени показаны кратковременный перерыв в лечении на 3—5 дней и назначение витамина В₁₂ (по 200 мкг внутримышечно 2 раза в неделю), витамина В₆ (по 2 мл внутримышечно 2,5% раствора) и метионина по 0,5 г 2—3 раза в сутки за час до еды, липамид по 0,025 г 3 раза в сутки. После нормализации биохимических показателей терапия рифампицином может быть возобновлена. Изредка могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства, выражающиеся неприятными ощущениями в эпигастральной области, тошноте, рвоте, поносе, которые быстро проходят при снижении дозы или временной отмене препарата.

Могут наблюдаться также кожно-аллергические реакции и нейротоксические (парестезии и головные боли). В первом случае эффективны антигистаминные препараты, во втором — тиамин и АТФ внутримышечно.

Выраженные аллергические реакции и развитие почечно-печеночного блока чаще наблюдаются при интермиттирующем применении или нерегулярном приеме препарата у аллергически настроенных больных. В таких случаях необходима немедленная отмена рифампицина.

Этамбутол — правовращающий изомер (+)-N, N'-бис-1-оксиметил-этилендиимино-пропил-дигидрохлорида.

Его структурная формула:



Синтезирован в лаборатории фирмы «Lederle» в США. Синоним — миамбутол. В Советском Союзе синтез этамбутола (диамбутола) осуществлен А. М. Крыцыным с соавт. (1962).

Белый кристаллический порошок, хорошо растворим в воде. Этамбутол обладает строгой бактериостатической активностью лишь в отношении микобактерий туберкулеза, на другие патогенные микроорганизмы не действует. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; выделяется в основном с мочой.

Применяется главным образом большим хроническим деструктивным туберкулезом легких при наличии у них лекарственной устойчивости микобактерий к другим противотуберкулезным препаратам, либо при их плохой переносимости. Микобактерии туберкулеза накапливают в себе этамбутол, поэтому концентрация его в бактериальной клетке оказывается выше, чем в окружающей среде. Механизм бактериостатического действия этамбутола связан с блокированием ферментов ДНК и РНК, в связи с чем тормозится синтез белков, рост и размножение микобактерий туберкулеза. Чувствительность к этионамиду различных микобактерий колеблется от 0,25 до 100 мкг/мл. Существенным преимуществом этамбутола является его бактериостатическая активность в отношении атипичных и птичьих штаммов микобактерий.

Назначают внутрь однократно всю суточную дозу, утром после завтрака, из расчета 25 мг на 1 кг массы тела.

В процессе лечения необходим контроль за остротой, полем зрения и цветоощущением.

Препарат противопоказан при катаракте, неврите зрительного нерва, воспалительных заболеваниях глаз и диабетической ретинопатии.

Медикаментозная коррекция побочных реакций на этамбутол, имеющих преимущественно нейротоксический характер, может быть осуществлена назначением литиамина по 1—2 мл внутримышечно в 6% растворе литиамина по 1—2 мл внутримышечно в 1% растворе АТФ. При

кожных высыпаниях показано применение антигистаминных препаратов (димедрол, пипольфен). При бронхоспастических реакциях необходимо дополнительно назначать спазмолитические средства — солитан, эфедрин, алуpent, эуфиллин, папаверин и др. При нарушении остроты зрения, цветоощущения либо сужения поля зрения следует немедленно прекратить применение этамбутола.

Нарушение со стороны зрения при лечении этамбутолом может проявляться субъективно ощущением рези в глазах, мельканием ярких световых пятен или сетки перед глазами, потерей ощущения зеленого цвета. Однако в большинстве случаев больной ничего не ощущает. Между тем у него уже развилось либо нарушение цветоощущения, либо снизилась острота зрения, либо сузилась поле зрения. Поэтому независимо от жалоб больного обязателен ежемесячный контроль при терапии этамбутолом квалифицированным офтальмологом.

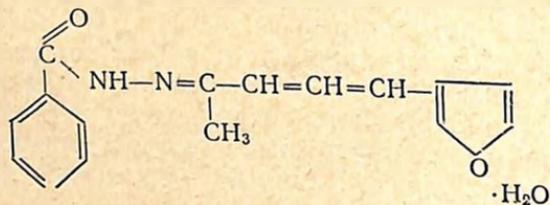
Применение менее токсичных гомологов противотуберкулезных препаратов

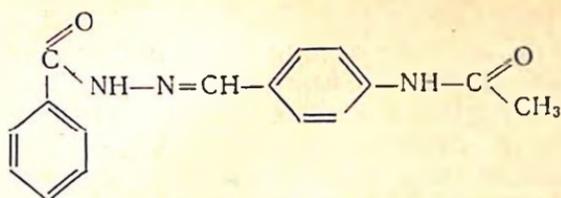
Гомологи ГИНК (фтивазид, метаизид, салюзид, ларусан, INH-17).

Различные производные гидразида изоникотиновой кислоты (фтивазид, метаизид, салюзид, ларусан, INH-17) применяются фтизиатрами при появлении побочных реакций от тубазида.



ЛАРУСАН





Прием препарата под другим названием психологически благоприятно влияет на больного. Однако к этому следует прибегать только в тех случаях, когда врачу не удается убедить больного продолжить лечение более активным тубазидом в уменьшенной дозе.

Сочетание различных производных ГИНК недопустимо ввиду того, что их повышенная доза ведет к увеличению частоты и тяжести побочных реакций.

Данные литературы о частоте побочных реакций при назначении различных производных ГИНК весьма противоречивы. Гидразоны изоникотиновой кислоты, в том числе и фтивазид, менее эффективны, но в то же время менее токсичны, чем гидразиды той же кислоты, и чрезвычайно редко вызывают невриты.

Фтивазид (изоникотиноилгидразон-ванилин) — соединение ГИНК с ванилином. Фтивазид, несмотря на малую токсичность, поскольку медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта, при длительном применении, по данным разных авторов, в 10—30% случаев вызывает переходящие расстройства сердечно-сосудистой, центральной и периферической нервной системы, терморегуляции и т. д. В 2—3% случаев лечение фтивазидом прекращают из-за его непереносимости больными (Н. А. Шмелев, 1953, и др.). Г. А. Смирнов (1963) при сравнительном изучении переносимости фтивазида и тубазидом у одних и тех же лиц пришел к выводу, что тубазид, принятый больным в эквивалентных с фтивазидом дозах, не токсичнее фтивазида.

Метазид — 1,1'-метилеи-бис-(изоникотиноилгидразон). В метазида обе части молекулы в отличие от фтивазида обладают бактериостатической активностью.

Г. Н. Першин, О. О. Макеева и А. И. Яковлева (1968) указывают на большую токсичность метазида в сравнении с фтивазидом, выявленную в экспериментах на животных. Ее можно в определенной мере связать с тем, что увеличение активности метазида достигнуто

повышением в нем остатка ГИНК. Так, в метазиде содержится 95%, а во фтивазиде — около 50% ГИНК.

Однако по данным клинических наблюдений метазид оказался менее токсичным, чем фтивазид. Это позволяет думать, что повышение содержания ГИНК в метазиде при приеме его больными в суточной дозе до 1,0 г отрицательной роли не играет.

Э. З. Мирзоян, А. А. Каминская и Н. А. Ляховецкая (1956) не отмечали побочных реакций ни у одного из 116 больных, леченных метазилом как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Для сравнительной оценки токсичности трех производных изоникотиновой кислоты (фтивазида, тубазида и метазида) нами проанализированы истории болезни больных, лечившихся в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР с 1/1 1960 г. по 1/IV 1964 г.

Среди 612 больных до 40 лет было 516 больных, старше 40 лет — 96 больных. У 379 больных были свежие обратимые формы туберкулеза, у 233 — хронические деструктивные. Примерно аналогичные соотношения по возрасту и форме туберкулеза отмечались среди больных, получавших фтивазид, тубазид и метазид.

Фтивазид и метазид назначали больным в суточной дозе 1 г. Доза тубазида, в зависимости от характера его инактивации, колебалась от 0,3 до 0,9 г, в большинстве случаев она равнялась 0,45—0,6 г.

Таблица 32

Переносимость тубазида, фтивазида и метазида
больными туберкулезом легких

Препарат	Число больных	Переносимость		
		хорошая	устраняемые побочные явления	полная непереносимость
Тубазид	292	237 (81,2%)	44 (15,1%)	11 (3,7%)
Фтивазид	217	173 (79,7%)	38 (17,5%)	6 (2,8%)
Метазид	103	85 (82,6%)	12 (11,6%)	6 (5,8%)

Во избежание случайного совпадения патологических расстройств с введением препарата учитывали те

побочные реакции, которые выявлялись после повторно-го назначения ГИНК и 1—2-дневного перерыва в лечении.

При сравнительной оценке переносимости фтивазида, метазида и тубазида отмечено примерно одинаковое количество побочных реакций (табл. 32).

Наиболее часто выявлялись сердечно-сосудистые нарушения (боли в области сердца, сердцебиение и одышка). Реже наблюдались кожно-аллергические явления (преходящая уртикарная, реже петехиальная сыпь). Клиника нейротоксических осложнений характеризовалась упорными головными болями и парестезиями, которые чаще наблюдались при назначении тубазида (табл. 33).

Таблица 33

Побочные реакции у больных туберкулезом легких при лечении тубазидом, фтивазидом и метазидом

Препарат	Число больных	Побочные реакции (по их клиническим проявлениям)			
		кожно-аллергические	сердечно-сосудистые	нейротоксические	всего
Тубазид	292	17	17	21	55
Фтивазид	217	14	18	12	44
Метазид	103	4	10	4	18

При приеме всех трех производных ГИНК побочные реакции чаще наблюдались в первые 2 мес лечения.

Расчет дозы принятого лекарства на 1 кг массы весьма условен, учитывая различия в объеме подкожного жирового слоя, состояние водно-солевого обмена и чувствительность к лекарствам отдельных больных. Однако при изучении однотипных препаратов, в частности гидразидов, нам казалось важным сравнение их с учетом активно действующей дозы, рассчитанной на 1 кг массы.

Для оценки токсичности фтивазида, тубазида и метазида нами была подсчитана суточная доза каждого препарата в миллиграммах на 1 кг массы. Поскольку молекула тубазида и метазида полностью состоит из активно действующего ГИНК, то для них принималась во внимание абсолютная доза принятого препарата. При расчете количества принятого фтивазида учитывалась

половина суточной дозы, так как другая половина ее молекулы занята неактивным ванилином. Следует учесть также то, что фтивазид, тубазид и метази́д существенно отличаются один от другого по метаболизму в организме. Фтивазид и метази́д плохо растворимы, поэтому они медленно и не полностью всасываются в кровь, 6—17% введенной дозы их выделяется с калом. Тубазид всасывается значительно быстрее и полнее, выделяется с калом лишь в количестве 2—4% (А. Г. Смирнов, 1969). Метази́д в организме больных туберкулезом инактивируется сильнее, чем фтивазид, однако при приеме метази́да за счет высокого содержания в препарате гидрази́да в крови создается более высокий бактериостатический уровень (Т. И. Козулицына, 1969).

Проведенные нами расчеты показали, что более половины больных принимали тубазид и фтивазид в сравнительно низкой суточной дозе (5—8 мг/кг), менее половины — в оптимальной (8—12 мг/кг) и лишь единичные больные — в более высокой дозе (свыше 12 мг/кг). Дозировка метази́да оказалась самой высокой, у большинства больных превышала 12 мг/кг, лишь у единичных равнялась 8—12 мг/кг. Как правило, метази́д назначали больным в суточной дозе 1 г (2 раза по 0,5 г), причем чаще всего при плохой переносимости фтивази́да или тубазида, применяемых в более низкой дозировке. Этими обстоятельствами, может быть, и объясняется больший процент больных с явлениями непереносимости метази́да по сравнению с фтивазидом и тубазидом (5,8%).

Приводим клинические примеры.

1. Больная О., 54 лет, масса 72 кг. Диагноз — фиброзно-кавернозный туберкулез легких. В анамнезе плохая переносимость фтивази́да. Назначен тубазид в довольно низкой дозе 0,1 г 3 раза в день (4,2 мг/кг). Несмотря на это, у больной спустя 7 дней появились боли в области сердца и одышка. После двухдневного перерыва был назначен метази́д в дозе 1 г (по 0,5 г дважды — 14 мг/кг), т. е. в дозе, более чем втрое превышающей дозировку тубазида. Вскоре у больной повторились сердечно-сосудистые нарушения, которые не удалось устранить назначением пиридоксина.
2. Больная А., 21 года, масса 43 кг. Диагноз — инфильтративный туберкулез легких. В связи с тем что фтивазид в дозе 0,5 г 2 раза в день (11,5 мг/кг) и тубазид в дозе 0,15 г 2 раза в день (7 мг/кг) вызывали одышку и боли в области сердца был назначен метази́д по 0,5 г 2 раза в день (23 мг/кг), т. е. в дозе, более чем в 2 раза превышающей дозы тубазида и фтивази́да. Метази́д также вызывал указанные выше нарушения, которые удалось лишь частично ослабить с помощью пиридоксина.

Следовательно, при замене одного производного гидразида изоникотиновой кислоты другим из-за плохой переносимости первого препарата, следующий следует назначать в адекватной и даже лучше на первых порах в более низкой дозе, но не наоборот.

С повышением суточной дозы гидразидов изоникотиновой кислоты отмечается нарастание частоты случаев непереносимости препаратов. Суммарно для всех трех производных гидразида изоникотиновой кислоты при суточной дозе 5—8 мг/кг она составила 2,3%, а при приеме более 8 мг/кг — 5,4%. Число устранимых побочных реакций осталось примерно одинаковым и при одной и при другой суточной дозе (соответственно 12 и 15%).

Проведенное исследование, основанное на учете активно действующей дозы препарата на 1 кг массы, указывает, что при приеме малых доз лучше переносится фтивазид, а при назначении высоких доз — тубазид. Для достижения клинического эффекта чаще всего приходится пользоваться высокими дозами гидразидов (для преодоления их повышенной инактивации в организме и лекарственной устойчивости микобактерий к гидразидам). В связи с этим целесообразно шире применять тубазид для лечения больных туберкулезом.

Ларусан — фурфуральацетона изоникотиноилгидразон, плохо растворимый препарат, медленно всасываемый в кровь. По терапевтическому и побочному действию близок к фтивазиду. Также наиболее частыми и резко выраженными его осложнениями являются сердечно-сосудистые и кожно-аллергические. Изредка ларусан вызывает конъюнктивит, ринит, боли в суставах, которые, однако, не требуют отмены препарата. Назначают взрослым в суточной дозе по 0,3 г 3 раза в день.

Салиозид растворимый — диэтиламмониевое производное изоникотиноилгидразона. Отличительная особенность его — легкая растворимость в воде. Он используется в виде 5—10% стерильного раствора, когда необходимо создать высокую концентрацию препарата в очаге поражения. Салиозид назначают в основном при туберкулезном менингите, специфических лимфаденитах, экссудативных плевритах, поражениях глаз и полых органов. Выраженных побочных реакций при применении салиозида не отмечено. Реакции, которые все

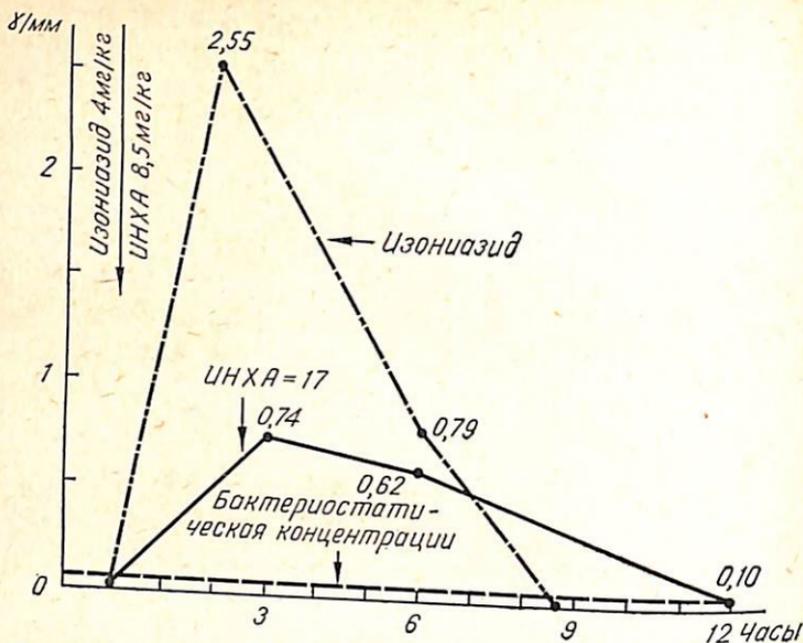


Рис. 20. Концентрация ГИНК в крови после приема изониазида и ИН-17.

же возникают, — в основном умеренные кожно-аллергические, очень редко сердечно-сосудистые и нейротоксические.

ИН-17 — парацетаминобензальдегид изоникотинилгидразон. По строению близок фтивазиду, но его бактериостатическая активность уступает большинству производных ГИНК. Относительно хорошо переносится больными.

Меньшая токсичность ИН-17 связана с весьма низкой его бактериостатической концентрацией в крови, которая создается после приема адекватной по сравнению с тубазидом дозы препарата. Об этом наглядно свидетельствует диаграмма, из монографии А. Е. Рабухина (1970) «Химиотерапия больных туберкулезом» (рис. 20).

При сравнительном изучении действия тубазида и фтивазида, проведенном Т. И. Козулицыной, Г. А. Кокотом и Л. В. Голицыной (1968) на больных туберкулезом и добровольцах, было показано, что после приема тубазида концентрация ГИНК в крови в среднем в 5 раз выше, чем после приема адекватной дозы фтивазида. После приема изониазида наблюдалось более высокое содержание препарата в крови на протяжении

суток. Одновременно выявилась более высокая эффективность лекарственных комбинаций, включающих тубазид. Установлена коррелятивная взаимосвязь между уровнем бактериостатической концентрации ГИНК и эффективностью химиотерапии. Вместе с тем существенной разницы в частоте побочных реакций при лечении фтивазидом и тубазидом установить не удалось. Все это позволило авторам прийти к заключению, что тубазид в клинике имеет преимущество перед фтивазидом.

Таким образом, и литературные, и проведенные в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР исследования указывают на преимущества тубазиде среди его гомологов благодаря наиболее высокому бактериостатическому эффекту и относительно низкой токсичности при умелом выборе дозы препарата.

Гомологи ПАСК. Парааминосалициловая кислота оправдала себя как средство, предупреждающее возникновение устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. В связи с этим она в разнообразных лекарственных комбинациях широко применяется во всех странах мира. Недостатком ПАСК является способность вызывать различные диспепсические расстройства. Ввиду этого испытаны многочисленные производные ПАСК, которые при равной бактериостатической активности могли бы лучше переноситься больными.

БЕПАСК — один из производных парааминосалициловой кислоты, аналог зарубежного бензацила, представляет собой кальциевую соль N-бензоил-парааминосалициловой кислоты (первоначальное название его в СССР было БЕАМСК). БЕПАСК — это белый или слегка розоватый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде. Как в сухом виде, так и в растворе он устойчивее ПАСК.

Бензацил был синтезирован швейцарской фирмой «Wander». Испытания его, проведенные за рубежом, выявили ряд преимуществ бензацила перед ПАСК. В литературе имеются указания на то, что бензацил при одинаковой с ПАСК терапевтической эффективности как при экспериментальном туберкулезе, так и при испытании в клинике менее токсичен. Однако особое внимание бензацил привлек к себе после сообщения Loew и Kupfke (1957) о том, что в отличие от ПАСК он не инактиви-

вируется в присутствии парааминобензойной кислоты и медленнее выделяется из организма.

Исследования, проведенные во ВНИИХФИ и в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР, показали, что отечественный образец бензацила — БЕПАСК — обладает химиотерапевтическим действием при экспериментальном туберкулезе, сходным с действием ПАСК. Следует указать, что исследования, проведенные на белых мышах в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР Н. М. Макаревич (1961), не подтвердили данных зарубежных исследователей. Оказалось, что парааминобензойная кислота в одинаковой мере снимает химиотерапевтический эффект как ПАСК, так и БЕПАСК при туберкулезе.

В Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР БЕПАСК был испытан у 30 больных туберкулезом легких при хорошей переносимости ПАСК и у 68 — при его плохой переносимости. При хорошей переносимости ПАСК назначение БЕПАСК 30 больным в комбинации с производными ГИНК, стрептомицином или циклосерином, ни в одном случае не вызвало каких-либо побочных реакций. В случаях же побочных реакций, обусловленных ПАСК, БЕПАСК вызывал желудочно-кишечные нарушения примерно в 2 раза реже. Однако аллергические реакции, связанные с применением ПАСК, появлялись и при назначении БЕПАСК (отек Квинке, сыпь, боли в суставах и др.).

Полученные данные свидетельствуют, что БЕПАСК может заменить ПАСК не во всех случаях ее побочного действия, а только тогда, когда ПАСК вызывает диспепсические расстройства. БЕПАСК рекомендуется назначать также тогда, когда необходимо ограничить введение в организм ионов натрия: при заболеваниях сердца, почек, в условиях стероидной терапии, беременности. В последнем случае целесообразность назначения БЕПАСК обуславливается дополнительным введением в организм ионов кальция.

БЕПАСК назначают в тех же дозах, что и натрия парааминосалицилат.

Помимо БЕПАСК, в клинике туберкулеза испытано большое число различных производных ПАСК. Однако многие из них не нашли применения в связи с их неста-

бильностью либо токсичностью. Cohen (1958) у 300 больных изучил переносимость четырех различных производных ПАСК: натриевой, калиевой и кальциевой солей, а также комплекса ПАСК с анионо-обменным полимером.

Авторы установили наиболее высокую и длительно сохраняющуюся концентрацию ПАСК в крови при приеме ее кальциевой соли (отметим, что и в БЕПАСК введен кальций). Наименее токсичным оказался комплекс ПАСК с анионообменным полимером. Тем не менее он не нашел применения в клинической практике, по-видимому, из-за сложности технологии его производства.

Большую надежду фтизиатры возлагали на калиевую соль ПАСК, главным образом потому, что она быстрее всасывается в кровь, чем натриевое производное, и обеспечивает более высокий бактериостатический уровень препарата во внутренних органах. Но клинические испытания калиевой соли ПАСК, проведенные в Советском Союзе А. К. Полещук (1972), показали, что она не может быть рекомендована для клинического применения, поскольку у большинства больных вызывает раздражение желудочно-кишечного тракта.

В большей мере себя оправдали новые лекарственные формы натриевой соли ПАСК (покрытые защитной кишечнорастворимой оболочкой) и внутривенные перфузии ее 3% раствора. Материалы о названных лекарственных формах ПАСК представлены в специальных разделах данной главы.

Лечение больных хроническими деструктивными формами туберкулеза встречает большие трудности из-за более высокой, чем у основных туберкулостатических средств, токсичности препаратов II ряда. Синтез гомологов II ряда облегчил работу врачей фтизиатров, поскольку гомологи при одинаковой и даже большей бактериологической активности по сравнению с препаратами II ряда отличаются меньшим токсическим действием на организм.

Так, Nouffland — Gai — Loe, Barteaux (1962) отметили, что при испытании *in vitro* и при экспериментальном туберкулезе протионамид оказался эффективнее этионамида. Синоним протионамида — тревентикс.

Многочисленные работы за рубежом и в Советском Союзе с несомненностью доказывают преимущество

протионамида перед этионамидом (Л. В. Голлицына и др., 1970; А. Е. Рабухин, 1972).

В. А. Тихонов отмечает, что протионамид в 4 раза реже вызывает побочные реакции, чем этионамид. В. В. Уткин (1971) установил, что больные туберкулезом, с сопутствующей патологией органов брюшной полости, хорошо переносят протионамид, в то время как назначение им этионамида противопоказано.

Фох с соавт. (1969) при сопоставлении переносимости этионамида и протионамида обнаружили, что мужчины хуже переносят этионамид, чем протионамид, тогда как женщины переносят оба препарата примерно одинаково.

Сравнительные клинические испытания протионамида, синтезированного многими фирмами различных стран, и этионамида, проведенные в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР и обобщенные в работе И. Г. Занкисовой (1973), убедительно доказывают преимущество протионамида, его лучшую переносимость.

Экспериментальное и клиническое испытание теризидона, проведенное итальянской фирмой «Бракко», синтезировавшей данный препарат, выявило его заметно более низкую токсичность по сравнению с циклосерином. Magiani с соавт. (1968) установили высокую терапевтическую эффективность теризидона не только при экспериментальном туберкулезе, но и у 59 больных, страдающих данным заболеванием. Авторы указывают, что теризидон, как и циклосерин, вызывает главным образом нейротоксические осложнения. Однако от теризидона, в отличие от циклосерина, эти осложнения наблюдаются значительно реже, выражены слабее и легче устраняются.

Michelli с соавт. (1968), учитывая изложенные выше данные, решили даже назначить теризидон 20 психически больным, страдавшим одновременно туберкулезом легких. Лечение оказалось эффективным, а побочные реакции, выявившиеся у 7 больных, были весьма умеренными. Они характеризовались тремором рук, головоческие заболевания являются абсолютным противопоказанием для назначения циклосерина, поэтому сравнить материалы с данными вышеуказанных авторов привести нельзя.

В. П. Колосовская и Г. А. Коротаяев (1974) отметили, что при терапии циклосерином побочные реакции нейротоксического характера наблюдаются более чем у половины больных. Вместе с тем выявлено, что 75% больных, не переносивших циклосерин, смогли продолжить лечение теризидоном. Данные о хорошей переносимости теризидона, а также результаты, свидетельствующие об аналогичной бактериостатической активности и фармакокинетике обоих препаратов, позволили авторам прийти к заключению, что теризидон — препарат, который должен заменить циклосерин, так как он уменьшает частоту и тяжесть нейротоксических осложнений и даже может быть применен в амбулаторных условиях. При этом надо принять во внимание также существующий факт, установленный М. Б. Хейфецом и Н. Е. Козловой (1975), что теризидон, так же как и циклосерин, обладает бактериостатическим эффектом по отношению к внутриклеточно расположенным микобактериям туберкулеза.

Испытания, проведенные в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР В. П. Колосовской и Г. А. Коротаяевым и обобщенные в сообщении И. Г. Занкисовой (1973), подтверждают хорошую переносимость морфазинамида у 82% больных, плохо переносивших пиразинамид, что подтверждается и многочисленными публикациями зарубежных авторов. Wałgrózyk, Zigułski (1973) при клиническом испытании морфазинамида у 79 больных отметили хорошую переносимость препарата. Авторы акцентируют внимание на том, что морфазинамид вызывает менее выраженные обменные нарушения, они не могли установить у больных повышения уровня мочевой кислоты в крови и, очевидно, в связи с этим же и болевых явлений в области суставов. Изложенное выше показывает целесообразность перехода от терапии пиразинамидом на лечение морфазинамидом, или на лечение пиразолином (итальянский аналог этого же препарата).

Изоксил — гомолог этоксида-4,4-днизоамилокситиокарбонилд. Препарат эффективен в опытах *in vitro* в отношении как чувствительных, так и устойчивых к основным препаратам микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего типов.

Начиная с 1963 г. появились публикации, указывающие на благоприятные результаты монотерапии изок-

силом при экспериментальном туберкулезе (Freerksen, Resenfeld, 1963, и др.) и у больных туберкулезом легких (Ammen, 1963, и др.). Большинство клиницистов, занимавшихся испытанием изоксила, высказывало мнение, что изоксил, будучи бактериостатически активнее и менее токсичнее ПАСК, должен занять ее место при химиотерапии туберкулеза.

Клиническое испытание изоксила в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР было проведено у 37 больных туберкулезом легких в 1965 г. Разовая и суточная доза были такими же, как за рубежом (по 1,5 г 4 раза в день). Продолжительность монотерапии изоксилом составляла от 1 до 2½ мес.

Проведенные клинические исследования (Н. А. Шмелев и др., 1966) выявили, что у больных с токсико-аллергическими реакциями от этоксида наблюдается также плохая переносимость изоксила (в основном диспепсические расстройства).

Многочисленные опубликованные материалы по данному вопросу, в основном зарубежные, свидетельствуют о том, что применение гомологов препаратов II ряда позволяет обеспечить продолжительную и непрерывную химиотерапию лицам с разнообразными сопутствующими заболеваниями. В связи с этим эффективность химиотерапии больных хроническими деструктивными формами туберкулеза легких повышается. Можно прийти к заключению, что переход на применение ряда гомологов противотуберкулезных препаратов II ряда целесообразен. Это позволит устранить побочные реакции, наблюдаемые значительно чаще при химиотерапии препаратами II ряда и к тому же более выраженные по тяжести своих клинических проявлений.

Применение комплексных противотуберкулезных препаратов

Соединение в одном препарате двух или трех туберкулостатических препаратов заметно упрощает контроль за регулярностью его приема, особенно у недисциплинированных больных, лиц, злоупотребляющих алкоголем. В связи с этим предложено много различных комбинаций, в основном препаратов I ряда как у нас в стране, так и за рубежом. Однако все же основ-

ным методом остается раздельное назначение лекарств, учитывая возможность различной толерантности к ним больных и наличия лекарственной устойчивости у больных с хроническими формами туберкулеза легких к отдельным препаратам, входящим в комплексное соединение.

Пасомицин — парааминосалициловая соль дигидрострептомицина, содержащая 1 000 000 ЕД дигидрострептомицина и 0,8 г ПАСК. Пасомицин синтезирован во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков Е. Н. Лазаревой и Р. С. Глаголевой с целью уменьшения частоты развития лекарственной устойчивости к стрептомицину, а также побочных реакций от данного антибиотика. Исследования, проведенные в данном институте, установили, что этот препарат оказывает действие на чувствительные и устойчивые к стрептомицину штаммы микобактерий туберкулеза. При этом лекарственная устойчивость к стрептомицину развивается реже, чем при раздельном назначении стрептомицина и ПАСК. Выяснилась еще одна интересная деталь. При внутримышечном введении пасомицина ПАСК выделяется из организма медленнее, чем при приеме натриевой соли ПАСК внутрь. После однократной инъекции 1 г пасомицина в крови возникает бактериостатическая концентрация дигидрострептомицина и ПАСК, сохраняющаяся в течение 8 ч, т. е. дольше, чем после внутримышечного введения 1 г стрептомицина. Концентрация же ПАСК была такой же, как при приеме внутрь — 3 г ПАСК.

Судя по тому, что эозинофилия при терапии пасомицином наблюдалась реже, чем после инъекции сульфата стрептомицина, можно сделать заключение, что он обладает меньшим аллергизирующим влиянием на организм. Аудиометрические исследования в процессе лечения пасомицином и спустя 6 мес после него выявили, что он обладает очень умеренным ототоксическим действием (С. С. Гаврилов, 1965).

Пасомицин показан особенно в случаях плохой переносимости ПАСК и стрептомицина, а также недисциплинированности больных при амбулаторной химиотерапии.

Пасомицин до последнего времени назначали внутримышечно, однако имеются наблюдения, свидетельствующие об успешном его применении также внутри-

венно (В. М. Волокон, 1970). При этом пасомидин имеет преимущество перед ПАСК в том отношении, что его можно вводить в растворе без стабилизатора (ронгалита).

Стрептосалиюзид — водорастворимая стрептомициновая соль 2-карбокситрисульфидо-3, 4-диметоксибензаль-изоникотиниолгидразона. Синтезирован Е. Н. Лазаревой, Л. В. Зиминой и Р. С. Потравновой во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков.

Ф. Г. Григорьев и С. С. Каневская (1966), В. В. Уткин (1971) отметили хорошую переносимость его при внутривенном введении и заметно худшую — при внутримышечном.

Исходя из изложенного выше, можно прийти к заключению, что стрептосалиюзид — препарат, необходимый для лечения недисциплинированных больных, однако его необходимо в основном применять внутривенно.

Финтозид (пасиназудон) — химическое соединение изоникотиновой кислоты с ПАСК. Синтез финтозида осуществлен в Румынии. Установлена его достаточно высокая бактериостатическая активность *in vitro* и химиотерапевтическая при экспериментальном туберкулезе. При испытаниях его у больных с хроническим деструктивным туберкулезом в суточной дозе 15—20 мг/кг клинорентгенологическое улучшение отмечено у 60—70% больных, а прекращение бацилловыделения у 45% из них.

Существенно, что выявлена хорошая переносимость препарата даже в тех случаях, когда больные плохо переносят изониазид. Безусловно, он, как и другие комбинированные препараты, имеет значение при лечении недисциплинированных больных, но не с хроническими деструктивными формами туберкулеза, поскольку у них нередко наблюдается лекарственная устойчивость к препаратам I ряда.

В развивающихся странах, в частности в Африке, широко применяется комбинированный препарат **тиазин**, представляющий собой комплекс 300 мг изониазида со 150 мг тиацетазона.

Стрептогипкпаскат синтезирован во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков Е. Н. Лазаревой и В. Н. Голубевой. Это химический комплекс дигидрострептомицина с тубазидом и ПАСК.

В одном флаконе содержится 1 г стрептогинкпаската. *In vitro* и при экспериментальном туберкулезе бактериостатическая и химиотерапевтическая эффективность стрептогинкпаската эквивалентна активности сульфата стрептомицина.

Клинические испытания стрептогинкпаската были проведены Н. М. Рудым и А. С. Либенсоном (1974), 33 больным с впервые выявленным активным туберкулезом вводили однократно внутримышечно всю суточную дозу (2 г) стрептогинкпаската. Полученные данные сопоставляли с результатами лечения 116 больных контрольной группы тройной комбинацией препаратов I ряда. При этом была доказана терапевтическая эффективность стрептогинкпаската, оказавшаяся, однако, несколько более низкой, чем при раздельном применении стрептомицина, тубазида и ПАСК, вводимых в однократной суточной дозе. Побочные реакции выявлены у 7 из 33 больных (у 2 больных были головокружения, у 5 — сыпь на коже); у 2 больных реакции были настолько выраженными, что терапию стрептогинкпаскатом прекратили.

Приведенные данные свидетельствуют, что стрептогинкпаскат не обладает преимуществами перед комбинацией из трех препаратов I ряда. Все же его необходимо иметь в арсенале противотуберкулезных препаратов для лечения недисциплинированных больных, когда трудно осуществить контроль за регулярностью приема лекарств.

Применение таблеток с защитным покрытием

Одним из способов предупреждения раздражающего влияния туберкулостатических препаратов на желудочно-кишечный тракт является их назначение в облатках (этионамид, протионамид) либо с покрытием специальной защитной пленкой.

В Советском Союзе разработана лекарственная форма ПАСК в виде таблеток с защитным покрытием из сахара, либо из ацетилфталилцеллюлозы, либо шерлака. Клинические испытания их показали, что они хорошо переносятся больными, страдающими гастритом, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, а также лицами, которые в прошлом жаловались на диспепсические расстройства при приеме ПАСК.

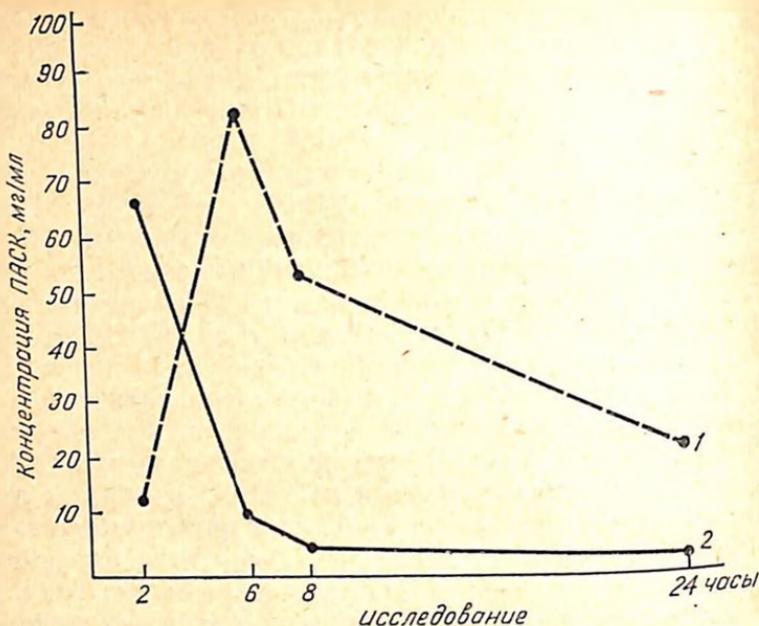


Рис. 21. Сравнительные данные о концентрации ПАСК в крови при приеме ее внутрь в виде таблеток без покрытия и с растворимым в кишечнике защитным покрытием. 1—ПАСК с покрытием; 2—ПАСК без покрытия.

Следует отметить, что защитное покрытие на таблетках ПАСК полностью не предупреждает побочного действия лекарства. У единичных больных все же наблюдаются желудочно-кишечные, дизурические расстройства, а также аллергические реакции (уртикарная сыпь, эозинофилия).

Исследования, проведенные в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР у 10 больных, получавших ПАСК с покрытием из шерлака, через 2—6—8—24 ч после приема ее внутрь, выявили, что при этом в крови более длительно сохраняется бактериостатическая концентрация препарата, чем после приема аналогичной дозы натриевой соли ПАСК без покрытия (рис. 21).

Полученные данные дали основание для рекомендации производства и широкого внедрения в клиническую практику указанных лекарственных форм ПАСК с защитным покрытием.

Изменение способа и путей введения лекарств

Интермиттирующая химиотерапия. Интермиттирующая химиотерапия позволяет осуществить контроль за лечением. Благодаря этому она стала широко применяться при амбулаторной химиотерапии больных с очаговым и инфильтративным туберкулезом без бактериоцида и деструкции легочной ткани.

Проведенные наблюдения выявили лучшую переносимость препаратов I ряда по сравнению с ежедневным их приемом. Поэтому интермиттирующий метод терапии был предложен для лечения больных, плохо переносивших лекарства (В. В. Навроцкий и др., 1971; А. Г. Сушкин, 1973).

Предлагаются различные схемы назначения препаратов I и II ряда, а также резервных средств (рифампицин и этамбутол) (Н. М. Рудой, Б. А. Эйсаяев, 1975, и др.). Возможны различные модификации интермиттирующей химиотерапии — комбинированное назначение двух препаратов через один либо 2 дня, либо назначение их 4 дня подряд с трехдневным интервалом в приеме лекарств и т. д. В случаях особенно плохой переносимости лекарств прибегают к последовательному назначению препаратов (на один день одного, на другой второго, на третий следующего и т. д.). Выбор соответствующего метода интермиттирующей химиотерапии диктуется характером лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и состоянием больного.

Внутривенная химиотерапия. Из противотуберкулезных препаратов чаще всего внутривенно назначают парааминосалицилат натрия в виде 3% водного раствора. К такому способу введения препарата прибегают при прогрессирующем течении активных форм туберкулеза, главным образом хронического фиброзно-кавернозного.

Для внутривенного введения готовят 3% раствор ПАСК с добавлением ронгалита (стабилизатора-антиокислителя). Ронгалит вводят из расчета 0,5% к общему объему вводимого раствора. Это позволяет стерилизовать раствор нагреванием до 100°C и предупреждает разложение ПАСК. Раствор ПАСК перед внутривенным введением должен быть прозрачным, бесцветным и без запаха. Техника соединения флакона с системой трубок для внутривенного введения идентична таковой при капельном переливании крови.

Взрослым больным обычно вводят 500 мл 3% раствора ПАСК. При первом введении для определения переносимости препарата рекомендуется назначать не более 250 мл раствора. Больным с малой массой тела дозу можно уменьшить из расчета 0,2 г на 1 кг массы.

Вначале следует вводить раствор со скоростью не более 30 капель в 1 мин, что регулируется винтовым зажимом, наложенным на трубку выше капельницы. При отсутствии местных и общих реакций через 10 мин скорость введения увеличивают до 60 капель в 1 мин. При этом внутривенное введение 500 мл раствора продолжается 2½—3 ч. При хорошей переносимости инфузии производят ежедневно 6 раз в неделю. Возможно вводить препарат внутривенно через день, чередуя с приемом в остальные дни ПАСК внутрь.

Внутривенное введение 3% раствора ПАСК можно производить самостоятельно и в сочетании с другими препаратами (тубазид, стрептомицин), но обязательно с препаратами I и II ряда, вводимыми внутрь, внутримышечно, в виде аэрозоля или в свечах, для предупреждения развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Следует обратить внимание на методику внутривенного введения ПАСК. Для каждого больного нужно использовать отдельную стерильную систему. После вливания систему необходимо тщательно промыть текучей, а затем дистиллированной водой и высушить во избежание накопления в ней продуктов разложения препарата. Иглы с помощью шприца промывают водой, а затем — спиртом. В день введения препарата систему стерилизуют в автоклаве. После сборки систему промывают физиологическим раствором и заполняют 3% раствором ПАСК. Перед началом вливания необходимо пропустить через систему 30—40 мл раствора. Для венопункции (локтевых вен и вен кистей и предплечья) употребляют тонкую иглу. Ее фиксируют на коже лейкопластырем во избежание движения и выскальзывания из вены.

Хранят 3% раствор ПАСК в темном и прохладном месте. Растворы, потерявшие прозрачность, изменившие окраску, негодны к употреблению.

Иногда при внутривенном введении ПАСК возникают аллергические реакции: сыпь, подъем температуры, астмоидное состояние. Очень редко развивается анафилактический шок (чаще он бывает обусловлен внутривен-

ным введением стрептомицина). Увеличение и болезненность печени, а также ухудшение ее функциональных проб наблюдают редко. Такому состоянию могут способствовать остаточные дисфункции печени после перенесения в прошлом гепатита. Однако большинство авторов (В. Т. Корниенко, 1965; Н. И. Герасименко и др., 1973; Paraf e. a., 1952) отмечают, что ПАСК при внутривенном методе введения, особенно при патологии желудочно-кишечного тракта, больные переносят лучше, чем при назначении ее внутрь.

При нарушении техники внутривенной инфузии натриевой соли ПАСК (быстрое введение, недостаточная очистка системы от остатков препарата после предыдущего вливания) возможны шоковые явления. В этом случае вливание прекращают, больному вводят раствор морфина и сердечные средства. Следует также учитывать возможность возникновения гематом и флебитов. Поэтому при вливаниях необходимо чередовать вены. Иногда возникающие токсико-аллергические реакции бывают связаны с несовершенством приготовления воды для вливания. Для растворения ПАСК нужно использовать специально приготовленную дистиллированную апиrogenную воду.

Противопоказанием к внутривенным вливаниям служат тромбофлебиты, нарушения свертываемости крови, склероз вен, гипертония, общий тяжелый атеросклероз, гепатит, нефрозо-нефрит, микседема, медикаментозная аллергия, беременность.

Внутривенное введение 3% раствора ПАСК, а на его основе также стрептомицина и тубазида довольно широко практикуется при лечении больных хроническим деструктивным туберкулезом легких, главным образом с целью предоперационной подготовки больных, а также лиц с патологией желудочно-кишечного тракта и лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Фтизиатры делают многочисленные попытки усовершенствовать метод внутривенной химиотерапии. А. И. Дубосарский (1972), Б. М. Репин (1972) и др. рекомендуют в перфузируемую смесь из противотуберкулезных препаратов добавлять глюкокортикоидные гормоны, большой комплекс различных витаминов, АТФ и т. д. Следует, однако, указать, что клиницисты всех специальностей убедились во вреде полипрагмазии. На большом числе наблюдений показано, что частота и тя-

жесть побочных реакций в ряде случаев нарастают прямо пропорционально количеству применяемых лекарств.

Необходимо отметить, что гормональная терапия, проводимая непосредственно в дооперационном периоде, ускоряя рассасывание воспалительных изменений, в то же время приводит к угнетанию функции коры надпочечников у данной категории больных. Это может быть чревато рядом серьезных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и должно быть учтено фтизиатрами-хирургами, чтобы ограничить число больных, подвергаемых гормоно-химиотерапии. Такие ограничения уменьшают возможность непредвиденных серьезных осложнений и опасность гиперсенсibilизации больных.

Хорошие результаты достигнуты от внутривенного введения канамицина при различных септических и гнойных процессах, вызванных грамположительной и грамотрицательной флорой. Следует указать, что при заболеваниях, вызванных гноеродной флорой, канамицин применяют кратковременно в течение 5—7 дней, очень редко более 10 дней. При туберкулезе антибиотик применяют не менее 2 мес. Поэтому за рубежом с целью ограничения ототоксических и нефротоксических эффектов как канамицина, так и виомицина были синтезированы комплексные соединения их с пантотеновой кислотой. Однако даже при таких сочетаниях нельзя было во всех случаях добиться предупреждения побочного действия данных антибиотиков (В. А. Тихонов, 1969; В. В. Уткин, 1971).

Н. И. Герасименко с соавт. (1973) провели ограниченному числу больных от 15 до 30 внутривенных капельных вливаний сульфата канамицина и виомицина. При этом были отмечены преходящие реакции лишь у единичных больных. Однако нам кажется более рациональным введение канамицина и виомицина в виде ультразвукового аэрозоля. Это обеспечивает более высокую концентрацию препарата в очаге и более низкую — в крови. Благодаря этому предупреждаются такие грозные осложнения, как понижение слуха и ухудшение функционального состояния почек.

В связи с тем, что этионамид при приеме внутрь вызывает примерно у $\frac{2}{3}$ больных диспепсические расстройства, была сделана попытка использовать с целью предупреждения желудочно-кишечных расстройств водорастворимую форму препарата — хлоргидрат этионамида.

Раствор этионамида готовят *ex tempore*. Внутривенно вводят 0,5 г этионамида в 400—500 мл стерильного физиологического раствора с добавлением 1,5 мл 3% раствора бикарбоната натрия для профилактики местных тромбозов. Внутривенная перфузия этионамида полностью не предупреждает развития диспепсических расстройств, но интенсивность и частота их возникновения уменьшаются (В. А. Тихонов, 1969; В. В. Уткин, 1971; Н. А. Герасименко и др., 1973, и др.).

С этой же целью была разработана лекарственная форма морфазинамида, которая была испытана Н. А. Герасименко с соавт. (1973), Anzalone (1965) и др. Несмотря на то, что все исследователи указывают на хорошую переносимость внутривенных инъекций морфазинамида, его перфузии не нашли применения в клинической практике, так как морфазинамид хорошо переносится и при приеме внутрь, значительно лучше, чем его гомолог — пиразинамид.

В последние годы за рубежом разработана также растворимая форма этамбутола для внутривенного его применения. Однако окончательного вывода о переносимости внутривенных перфузий этамбутола на основании имеющихся единичных наблюдений Fossati (1971) сделать нельзя. Необходимо накопление достаточного количества клинических наблюдений.

В заключение надо отметить, что внутривенная химиотерапия вполне оправдана при лечении больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза, с сопутствующей желудочно-кишечной патологией и особенно злоупотребляющих алкоголем и лиц, нерегулярно принимающих лекарства внутрь. Вместе с тем следует учесть ряд противопоказаний для внутривенного назначения противотуберкулезных препаратов. Это выраженные случаи лекарственной аллергии, патологии печени и почек, недостаточность кровообращения I и II степени, геморрагические диатезы.

Ингаляционная терапия. Причиной, снижающей эффективность терапии хронических деструктивных форм туберкулеза, является недостаточная концентрация лекарств в специфических очагах поражения из-за плохой васкуляризации последних. Важное значение для заживления каверн имеет также состояние дренирующих бронхов. При фиброзно-кавернозном и хроническом диссеминированном процессах специфическая патология

бронха вблизи очага поражения установлена в 90—100% случаев. Реже это наблюдается при свежесвыявленных формах туберкулеза. Однако даже при очаговом и инфильтративном процессах и других формах заболевания специфическое поражение бронхов выявляется примерно у половины больных.

Поражение бронха нередко сопровождается нарушением бронхиальной проходимости с образованием вентильного механизма, приводящего к раздуванию каверн. Необходимо принять во внимание, что даже после заживления очагов деструкции легочной ткани сохраняющиеся специфические изменения в бронхах приводят к обострению туберкулеза легких. В связи с этим закономерно встает вопрос о необходимости сочетания общей специфической химиотерапии с методами эндобронхиального введения лекарств.

На первых этапах лекарства вводили интратрахеально горланым шприцем или через резиновый катетер с применением местных антисептических средств либо без них. Однако накопленный клинический опыт показал, что в данных случаях лекарство больными откашливается, благодаря чему время его экспозиции в легких оказывается весьма ограниченным.

Следующим этапом было использование противотуберкулезных препаратов в виде ингаляций. В последние два десятилетия метод ингаляционной терапии был значительно усовершенствован (С. И. Эйдельштейн, 1966; И. И. Прохорова, 1974; Picroth, 1967, и др.). От сопловых и центробежных распылителей лекарств клиницисты перешли к применению ультразвуковых аппаратов.

При использовании ультразвука образуются частицы размером от 0,5 до 5 мкм, что обеспечивает проникновение лекарств в распыленном виде вплоть до альвеол. Благодаря этому резко повышается концентрация лекарств в легочной ткани: изониазида — в 4 раза по сравнению с его назначением внутрь, а стрептомицина, канамицина и виомицина — в 20—60 раз по сравнению с внутримышечным введением данных антибиотиков (Э. П. Достовалова, 1972; Н. И. Кулик, 1974; И. П. Прохорова, 1974, и др.). При этом содержание препаратов в крови соответственно падает, вследствие чего снижается токсическое влияние антибиотиков на организм, особенно при их длительном применении, в связи с чем реже отмечаются понижение слуха и нарушение функ-

ционального состояния почек. Преимущество ультразвуковой аэрозольтерапии стало настолько явным, что в настоящее время для коллективной ингаляции в специальном помещении сконструирован аппарат (Picroth, 1967) сразу на 10—20 человек.

Следует принять во внимание, что бронхиальное дерево, особенно пораженное специфическим и неспецифическим процессом, весьма чувствительно к внедрению чужеродных тел и веществ. Оно обычно отвечает бронхоспазмом на введение и аэрозолей. Поэтому противотуберкулезные препараты в виде аэрозоля необходимо начинать вводить после 5—7 дней ингаляций бронхолитической смеси (Э. П. Достовалова, 1972; Riethling, Wieggershausen, 1970, и др.). При этом больным бронхиальной астмой, а также астмоидным бронхитом даже после такой индивидуальной подготовки обычно не удастся провести ингаляционной терапии. Так что данной категории больных лучше ее не назначать.

В виде аэрозоля могут быть введены все водорастворимые препараты: стрептомицин, виомицин, канамицин, стрептосалиюзид, тубазид, салюзид и др. В необходимых случаях можно назначать также антибиотики широкого спектра действия — водорастворимые сульфаниламидные препараты, пенициллины, тетрациклины и др. При наличии трудноотделяемой мокроты для санации бронхиального дерева весьма полезно применение в виде аэрозоля протеолитических ферментов (Л. К. Богуш, Л. Я. Шварцман, 1970, и др.).

Н. И. Прохорова (1974) в обзоре, посвященном международному конгрессу «Аэрозоли в медицине», указывает, что большинство клиницистов считают наиболее эффективным методом применения аэрозолей при заболеваниях органов дыхания комбинированное одновременное назначение антибиотиков, бронходилататоров и муколитических средств.

После санации бронхов благодаря дополнительному использованию ингаляционного метода лечения не только заметно повышается эффективность терапии, но и уменьшается количество побочных реакций, особенно токсических (С. М. Эйдельштейн, 1966; И. И. Прохорова, 1974; Н. М. Кулик, 1974; Н. Тодоров, С. Михайлов, 1971; Picroth, 1967, и др.).

В то время как частота побочных реакций токсического характера при ингаляционном методе лечения

резко сокращается, требуется определенная осторожность применения аэрозольтерапии у больных с аллергическими заболеваниями в анамнезе либо с аллергическими реакциями на противотуберкулезные препараты. В этих случаях, помимо предварительной десенсибилизации, необходимо очень внимательное наблюдение за больными, поскольку сама по себе ингаляционная терапия способна вызывать сенсibilизацию организма, что проявляется эозинофилией, кожными высыпаниями, бронхоспазмом и др.

Ингаляционная терапия, особенно при использовании ультразвуковой аппаратуры, является не только дополнительным высокоэффективным способом химиотерапии больных туберкулезом, но и методом, который может быть использован для преодоления побочного действия лекарств.

Суппозитории. Перректальный метод введения лекарств был известен человечеству давно. В последние годы суппозитории приобретают все большее применение в медицинской практике во всех странах. Таким путем врачи стараются избежать внесения вирусной инфекции, случающейся при инъекционном методе введения лекарств. Кроме того, данный метод доступен и прост, а самое существенное, при ректальном введении лекарств резко сокращается число случаев побочных реакций. Перечень лекарств, вводимых в виде свечей, весьма разнообразен и доходит до 1000. Среди них очень скромное место занимают противотуберкулезные препараты, которые начали применять таким способом лишь в последнее десятилетие отдельные врачи некоторым больным.

Первоначальное представление о том, что при ректальном методе лекарственный препарат полностью попадает в печень, минуя большой круг кровообращения, в последнее время пересмотрен. Оказалось, что в большой круг кровообращения попадает 75% принятой дозы лекарства, а 25% попадает через воротную вену в печень. Этому способствует то, что свечи готовят на мазевой основе, а последняя адсорбируется в основном через лимфатические пути и оттуда попадает в грудной проток.

На всасывание лекарств из прямой кишки наиболее существенное влияние оказывает ее состояние. Наличие запоров и воспалительных изменений резко ограничива-

ет попадание препарата в кровь. На скорость растворения свечей и высвобождения из них лекарств очень большое влияние имеет состав суппозиториев, который все время модифицируется.

Всасываемость многих лекарств при ректальном методе введения в кровь выше, чем после приема их внутрь, а самое существенное, что и экспозиция препаратов в организме более длительна. Существенное преимущество данного метода заключается и в том, что на препараты не оказывают отрицательного действия желудочный сок и ряд ферментов. При этом снимается также раздражающее влияние лекарств на пищеварительный тракт. Это особенно важно в случаях сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Поэтому из противотуберкулезных препаратов наиболее широкое ректальное применение нашел этионамид, поскольку при пероральном его приеме он примерно у 70% больных вызывает диспепсические расстройства.

Разовая доза лекарства, вводимого в прямую кишку, обычно в 2 раза выше назначенной внутрь. Поэтому этионамид прописывают в свечах в дозе 0,5 г и дополнительно внутрь в дозе 0,25 г. В свечах, в виде мазей ректально вводят также тубазид и ПАСК.

Э. С. Михайлова с соавт. (1972) применяли тубазид в дозе 0,6—0,9 г и ПАСК в дозе 10 г в виде свечей и мази. Препараты вводили ректально утром после дефекации. Для ускорения всасывания лекарств дополнительно в мазевую основу добавляли диметилсульфоксид, а для стабилизации ПАСК — ронгалит. Указанную терапию проводили больным, которые наряду с туберкулезным процессом страдали язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Авторы отметили не только хорошую переносимость препаратов при таком способе их применения, но и удовлетворительный терапевтический эффект. Особо важно то, что спустя 2—4 мес после затихания обострения язвы желудка больным назначали обычный пероральный прием препаратов, который стал возможным.

Изложенное выше свидетельствует, что необходимо шире применять суппозитории у больных с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. Однако необходимо помнить, что сроки перректального применения лекарств должны быть ограниченными во избежание раздражения слизистой оболочки прямой кишки.

Безусловно, лекарства не следует назначать в случаях патологического процесса в кишке (гемморой, парапроктит, запоры и т. д.).

Витамины при химиотерапии туберкулеза и их комплексные соединения с противотуберкулезными препаратами

Наличие структурного антагонизма между рядом противотуберкулезных препаратов и витаминов, возникновение кишечного дисбактериоза при химиотерапии и ряда других нарушений обмена указывают на целесообразность лечения больных туберкулозостатическими средствами в комплексе с витаминами.

Проведенные ранее исследования Б. А. Стукаловой (1961), Э. С. Степаняном (1961) выявили высокую эффективность пиридоксина при побочных реакциях, обусловленных производными ГИНК, а пантотената кальция — при побочных реакциях производных стрептомицина. Пиридоксин позволил продолжать лечение у 88,2% больных с побочными реакциями, а пантотенат кальция — у 76,2%. Эти данные нашли подтверждение в широкой клинической практике.

Нарушения со стороны слуха при терапии виомицином, канамицином и стрептомицином были выявлены нами в самом начале их применения благодаря систематически проводимой аудиометрии. Поэтому своевременное назначение пантотената кальция в случаях возникновения вестибулярных и слабовыраженных слуховых расстройств позволило нам с успехом продолжать лечение виомицином, канамицином и стрептомицином большинства больных. Таким образом, пантотенат кальция оказался эффективным средством, устраняющим побочные реакции ряда противотуберкулезных антибиотиков: стрептомицина, виомицина и канамицина.

Пиридоксин, хорошо зарекомендовавший себя при побочных реакциях производных ГИНК, был испытан при токсических проявлениях пиразинамида, этионамида и циклосерина. Это мотивировалось тем, что указанные химиопрепараты в определенной мере могут вызывать функциональные нарушения печени и обмена витамина В₆. Нами была отмечена достаточно высокая эффективность пиридоксина при побочных реакциях как этионамида, так и циклосерина и пиразинамида. Побочные ре-

акции этионамида были устранены или ослаблены у 76,7%, а циклосерина — у 85,3% больных.

Следует указать, что нейротоксические реакции, вызванные циклосерином, успешно устраняют также назначением глютаминовой кислоты (Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян, 1969; В. В. Уткин, 1971). Однако в ряде случаев для усиления действия глютаминовой кислоты дополнительно назначают пиридоксин.

Побочное действие этионамида на желудочно-кишечный тракт объясняется не только его раздражающим влиянием на слизистую оболочку желудка и тонкой кишки (Э. С. Степанян, 1964; Grouet *et al.*, 1964), но и антагонизмом его по отношению к никотиновой кислоте. Этим и объясняются довольно часто наблюдаемые при лечении этионамидом пеллагроидные явления (сухость и пигментация кожи, желудочно-кишечные расстройства, депрессия). Последние, как правило, наблюдаются при приеме препарата внутрь и при его введении внутривенно либо в свечах.

Успешное применение никотиновой кислоты и никотинамида позволило убедиться, что побочные реакции от этионамида в определенной мере обуславливаются дефицитом никотиновой кислоты в организме. Назначение никотиновой кислоты позволило продолжить лечение у 72,4%, а никотинамида — у 85,7% больных с побочными реакциями от этионамида.

Назначение никотиновой кислоты у многих больных вызывало чувство жара, сердцебиение, головные боли, а назначение никотинамида в более высокой дозировке все больные переносили лучше, поэтому мы отказались от применения никотиновой кислоты для устранения побочных реакций от этионамида. Сводные данные о суточных дозах, результатах применения пантотената кальция, пиридоксина, никотинамида и никотиновой кислоты при побочных реакциях противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда представлены в табл. 34.

Из табл. 34 следует, что апробированные три витамина группы В эффективны примерно в равной мере при побочных реакциях многих противотуберкулезных препаратов.

Заслуживают внимания данные клинического испытания эуфиллина никотина, синтезированного в 1966 г. Всесоюзным научно-исследовательским витаминным ин-

ститутотом. Судя по данным экспериментальных исследований, соединением эуфиллина с никотиновой кислотой достигается заметное повышение спазмолитического эффекта при весьма низкой токсичности препарата. В настоящее время спазмолитический эффект эуфиллина в отношении бронхов и сосудов легких доказан многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями. Однако недостатком эуфиллина является его раздражающее влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь.

Таблица 34

Результаты применения пиридоксина, пантотената кальция, никотиновой кислоты и никотиамида при побочных реакциях противотуберкулезных препаратов I и II ряда

Витамины (суточные дозы в г)	Противотуберкулезные препараты	Число больных с побочными реакциями	Побочные реакции		
			устранены	ослаблены	сохранились
Пантотенат кальция (0,2—0,8)	Стрептомицин и дигидрострептомицин	268	100	110	58
	Виомицин и канамицин	98	31	31	36
Пиридоксин (0,05—0,2)	Производные ГИНК	214	140	46	28
	Пиразинамид	18	8	3	7
	Циклосерин	68	28	27	13
	Этионамид	36	19	9	8
Никотинамид (0,3)	Этионамид	84	44	28	12
	Пиразинамид	16	8	3	5
Никотиновая кислота (0,06—0,015)	Этионамид	29	12	9	8

Нами в Центральном институте туберкулеза испытан эуфиллина никотинат при лечении 35 больных, преимущественно с хроническим деструктивным туберкулезом легких, страдающих выраженной одышкой. Последняя обуславливалась сопутствующим астмоидным бронхитом либо наличием хронического легочного сердца. Помимо этого, у 3 больных наблюдались повторные приступы стенокардии из-за наличия сопутствующего кардиосклероза и правожелудочковой недостаточности.

Эуфиллина никотинат назначали внутрь в таблетках через 1 ч после еды. Разовая доза равнялась 0,25 г, суточная для большинства больных 0,75 г (0,25 г 3 раза в день) и лишь для 5 больных 0,5 г (0,25 г 2 раза в день). Продолжительность курса лечения колебалась от 10 дней до 2 мес.

В прошлом большинство больных получали эуфиллин внутрь без достаточного эффекта (сохранились одышка, бронхоспазм). На период назначения эуфиллина никотината отменяли все спазмолитические средства и оксигенотерапию. Химиотерапию противотуберкулезными препаратами продолжали проводить. Переносимость эуфиллина никотината оказалась хорошей у 32 из 35 больных. У 3 больных наблюдались побочные реакции: у одной — общее возбуждение, у второго — чувство жара и усиление одышки, у третьей — высыпание уртикарной сыпи и мышечная дрожь. У остальных 32 больных на фоне назначения эуфиллина никотината наблюдалось отчетливое уменьшение одышки, особенно при физическом напряжении.

При аускультации отмечалось уменьшение явлений бронхоспазма, что подтверждено результатами обследования внешнего дыхания. После курса лечения эуфиллина никотинатом отмечено повышение величины максимальной вентиляции легких и форсированной жизненной емкости. У лиц, страдающих стенокардией, отмечалось исчезновение болевых ощущений в области сердца.

Клинические проявления побочных реакций эуфиллина никотината можно связать с воздействием никотиновой кислоты.

Никотиновая кислота в химическом комплексе с эуфиллином значительно реже проявляла свое отрицательное влияние на больных туберкулезом, чем сама никотиновая кислота. В связи с изложенным выше напрашивается вывод о перспективности создания химического комплекса никотинамида с эуфиллином, у которого можно ожидать более низкую токсичность.

Приведенные исследования свидетельствуют, что эуфиллина никотинат является не только спазмолитическим средством, но и препаратом, устраняющим дефицит никотиновой кислоты в организме, что способствует устранению побочного действия производных ГИНК, этионамида и пиразинамида.

У больных с хроническими распространенными туберкулезными процессами часто на фоне выраженной легочно-сердечной недостаточности отмечают побочные реакции нейротоксического характера от препаратов I и II ряда. В связи с этим было испытано назначение больным различных производных тиамин и витамина В₁₅.

Тиамин относится к числу наиболее хорошо изученных витаминов: разработка многих вопросов витаминологии была связана с изучением биохимии витамина В₁. В то же время проблему устранения эндогенной недостаточности тиамин при многих заболеваниях, в том числе при туберкулезе, нельзя считать разрешенной. Для устранения побочного нейротоксического действия противотуберкулезных препаратов в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР были испытаны различные производные витамина В₁ — тиамин-хлорид, тиамин-пропилдисульфид, тиамин-бромид и кокарбоксилаза.

Среди указанных препаратов особого внимания заслуживал тиамин-пропилдисульфид, ибо, по данным синтезировавшего его Всесоюзного научно-исследовательского института витаминологии, он в 3 раза менее токсичен, чем тиамин-хлорид. При приеме его внутрь через 1—2 ч достигается максимальная концентрация витамина В₁ в крови и в печени. Он задерживается в организме длительное время, легко переходит в фосфорилированную форму и, самое основное, не разрушается тиаминазой. Перечисленные свойства тиамин-пропилдисульфида свидетельствовали о том, что в случае его хорошей переносимости и эффективности он сможет заменить болезненные инъекции тиамин-бромид, обычно применяемого в клинике.

Тиамин-хлорид и тиамин-пропилдисульфид назначали внутрь в разовой дозе 5 мг и суточной — 15 мг, через 30—60 мин после еды. Тиамин-бромид вводили внутримышечно в дозе 6 мг (1 мл 6% водного раствора препарата). Продолжительность их применения колебалась от нескольких дней до 6 мес, в зависимости от переносимости и эффективности различных производных витаминов В₁. У большинства больных средняя продолжительность их назначения составила 3—4 нед. Указанные производные тиамин были испытаны в основном при лечении больных с побочными реакциями нейроток-

сического характера, которые проявлялись гиперестезией верхних или нижних конечностей, губ, языка, головными болями, реже токсическим отоневритом, устанавливаемым при аудиометрии. Результаты клинического испытания различных производных тиаминна представлены в табл. 35.

Таблица 35

Применение производных тиаминна при нейротоксических побочных реакциях на противотуберкулезные препараты

Производные тиаминна	Суточная доза (в мг)	Способ применения	Число больных с побочными реакциями	Побочные реакции		
				устранены	ослаблены	сохранились
Тиамин-хлорид	15	Внутрь	12	—	8	4
Тиамин-пропил-дисульфид	15	»	35	3	18	12
Тиамин-бромид	6	Внутри-мышечно	62	45	17	—
Кокарбоксилаза	50—100	То же	62	30	16	16

Тиамин-хлорид оказался наименее эффективным из трех испытанных производных витамина В₁. Он хорошо переносился больными, но не смог устранить побочных реакций. У 8 больных было достигнуто лишь частичное ослабление их интенсивности, на 4 больных он не оказал никакого действия. Низкая эффективность тиамин-хлорида, очевидно, связана с недостаточным всасыванием его из кишечника и быстрой его инактивацией.

Тиамин-пропилдисульфид также не оправдал возложенных на него надежд. Более чем у 1/3 больных (у 2 из 32) он не оказал положительного действия, частично ослабил интенсивность побочных реакций у 18 из 32 больных и лишь у 2 больных полностью их устранил. К тому же сама лекарственная форма его оказалась неудачной. Таблетки тиамин-пропилдисульфида обладали привкусом чеснока, который больные ощущали в откашливаемой ими мокроте, что у 5 больных сопровождалось тошнотой и рвотой. Поэтому они смогли принимать его в продолжение всего 2 дней.

Наиболее отчетливое влияние на побочные реакции от противотуберкулезных препаратов оказал тиамин-

бромид при внутримышечном его введении. У 45 из 62 больных побочные реакции удалось полностью устранить, а у 17 — ослабить их интенсивность. Это, очевидно, объясняется тем, что при внутримышечном введении тиамин очень быстро попадает с током крови в печень. Там он фосфорилируется и переходит в активную коферментную форму, способствующую нормализации обменных нарушений.

Эти вопросы, однако, нельзя считать вполне разрешенными. В. В. Моторина (1962) указывает, что возникновение побочных реакций у больных туберкулезом сопровождается нарушением процессов фосфорилирования тиамина. Многолетние исследования Ж. З. Характер (1971) позволили установить значительное нарушение процессов энергетического обмена у больных туберкулезом в острой фазе процесса. В связи с этим можно полагать, что при введении тиамина не всегда достигается быстрый эффект, поскольку препарат не будет в достаточной мере фосфорилироваться.

При побочных реакциях нейротоксического характера, вызванных назначением противотуберкулезных препаратов, можно, исходя из приведенных литературных материалов, было бы ожидать хороших результатов от клинического испытания коферментной формы витамина В₁ — кокарбоксылазы — или назначения АТФ при недостаточной эффективности тиамина. Действительно, применение АТФ позволяло устранить у ряда больных нейротоксический эффект в случаях, когда этого нельзя было добиться назначением витамина В₁. Однако назначение фосфорилированной формы тиамина — кокарбоксылазы (дифосфорного эфира тиамина) внутримышечно (50—100 мг) не обнаружило существенных его преимуществ перед тиамин-бромидом (см. табл. 35). Нужно полагать, что коферментные формы витаминов не всегда усваиваются в неизменном виде, а претерпевают определенные превращения в организме. Видимо, в клинической практике при возникновении побочных реакций нейротоксического характера, наиболее целесообразно внутримышечное введение тиамин-бромида, а при недостаточной его эффективности — применение АТФ.

Для устранения побочного действия противотуберкулезных препаратов изучен также витамин В₁₅.

Витамином В₁₅ названы пангамовая кислота и ее соли. Поскольку это вещество находится в семенах мно-

гих растений, оно получило название пангамовой кислоты (от греческих слов «пан» — всюду, «гами» — семя).

По своему химическому строению пангамовая кислота — эфирное соединение глюконовой кислоты с диметилглицином. Для медицинских целей используют ее кальциевую соль.

Экспериментальные исследования установили выраженное липотропное и детоксицирующее действия витамина В₁₅, а также его способность стимулировать окислительные процессы в тканях. Все это послужило основанием для проведения клинических испытаний витамина В₁₅ при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и печени, а также при хронических отравлениях алкоголем и наркотиками.

У больных с хроническим распространенным туберкулезным процессом на фоне выраженной легочно-сердечной недостаточности часто отмечаются побочные реакции нейротоксического характера. В. Л. Эйнис с соавт. (1968) связывают это с воздействием гипоксемии на центральную нервную систему.

Учитывая детоксицирующее влияние витамина В₁₅ и повышение устойчивости организма к гипоксемии, пангамат кальция был испытан нами при лечении 37 больных с хроническим деструктивным туберкулезом легких в возрасте от 20 до 50 лет с давностью заболевания свыше 5 лет, чаще с двусторонней локализацией процесса, а другим 36 больным давалось его производное, синтезированное японскими учеными, — дипраммоний. У всех больных были выраженные симптомы интоксикации, одышка, сердцебиение, усиливающиеся при небольшом физическом напряжении. Электрокардиографическое исследование выявило выраженные дистрофические изменения миокарда с симптомами перегрузки правых отделов сердца. Наблюдалось также заметное снижение вентилиционной и газообменной функции легких. Несмотря на проводимую кислородную терапию и назначение кардиальных средств, применение производных ГИНК, стрептомицина, канамицина, вномицина и циклосерина вызывало у больных усиление одышки, тахикардию и обуславливало нейротоксические осложнения. Витамин В₁₅ и дипраммоний назначали внутрь по 50—100 мг в 2—3 приема до еды. Суточная доза препаратов у большинства больных составила 100—300 мг, а продолжительность курса лечения 1—2 мес.

В результате применения витамина В₁₅ удалось полностью устранить или заметно ослабить интенсивность побочных реакций у 18 из 37 больных, а при применении дипраммония у 25 из 36 больных. Это позволило провести им химиотерапию в клинике. Результаты применения витамина В₁₅ и дипраммония в случаях возникновения головных болей, бессонницы можно признать удовлетворительными. Однако надо отметить их недостаточную эффективность при ототоксических и вестибулярных расстройствах.

Дезинтоксикационный эффект витамина В₁₅ у группы больных с распространенными изменениями в легких сказался, в частности, в том, что у них реже стала выявляться отрицательная реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем на назначение туберкулостатических препаратов, а также перестало наблюдаться нарастание одышки и тахикардии при небольшом физическом напряжении.

Исходя из экспериментальных данных А. А. Кечухашики (1969), дезинтоксикационный эффект витамина В₁₅ при нейротоксических побочных реакциях на противотуберкулезные препараты можно объяснить улучшением окислительных процессов в головном мозге.

Актуальным является изучение витамина В₁₅ не только как средства, обладающего определенными дезинтоксикационными свойствами в отношении противотуберкулезных препаратов, но и как средства, способного активизировать окислительные процессы и повысить адаптацию организма к кислородному голоданию. Не исключена возможность, что длительное назначение витамина В₁₅ при активном процессе и распространенных склеротических изменениях в легких после клинического излечения заболевания может в известной мере замедлить прогрессирование и декомпенсацию легочного сердца, в настоящее время являющихся основной причиной инвалидизации и гибели больных туберкулезом. При этом следует принять во внимание имеющийся опыт применения витамина В₁₅ при неспецифических заболеваниях легких.

Результаты изучения эффективности различных производных витамина В₁₅ представлены в табл. 36.

В связи с тем что выявилась эффективность дипраммония при нейротоксических осложнениях от противотуберкулезных препаратов, нами было предложено из-

готовить лекарственную форму данного препарата для внутримышечного введения. Однако существенных преимуществ его на первом этапе исследования установить не удалось. Поэтому при нейротоксических осложнениях наиболее перспективными препаратами остаются витамины В₁, В₆ и АТФ, вводимые парентерально, а также пантотеновая кислота при назначении ее в достаточно высоких дозах внутрь. Клиническое испытание 20% водного раствора пантотената кальция, проведенное нами, не позволило установить преимуществ данной лекарственной формы перед таблетированной формой препарата.

Таблица 36

Применение производных витамина В₁₅ при побочных реакциях на противотуберкулезные препараты первого и второго ряда

Производные витамины В ₁₅	Суточная доза (в г)	Число больных с побочными реакциями	Эффект в отношении побочных реакций		
			устра- нены	ослаб- лены	сохра- нились
Пангамат кальция	0,08—0,24	37	2	16	19
Дипраммоний	0,04—0,06	36	9	16	11

При гепатотоксических осложнениях наряду с липотропными средствами (метионин, липамид, пиридоксин) оправдал себя витамин В₁₂. Его назначают по 200 мкг 2 раза в неделю в течение 4—6 нед. Целесообразно его применение при нарушении функциональной деятельности печени, вызванном производными ГИНК, ПАСК, пиразинамидом, этионамидом, протионамидом и рифампицином.

Витамин В₁₂, а также фолиевую кислоту, назначаемую в суточной дозе 0,005—0,012 г, можно применять также при анемиях, тромбоцитопениях и агранулоцитарных реакциях.

В острой фазе туберкулезного процесса при возникновении аллергических реакций показано назначение витамина С, который обладает не только десенсибилизирующим действием, но и стимулирующим влиянием на функцию коры надпочечников. Однако его следует назначать в оптимальной дозе — по 0,5 г 2—3 раза в сутки.

При дерматитах, поражениях слизистых оболочек, эндобронхитах целесообразно применять витамин А в суточной дозе 50 000—100 000 МЕ.

Все испытанные витамины больные переносили хорошо, за исключением тиамин-пропилдисульфида и никотиновой кислоты.

Таким образом, из испытанных витаминов группы В наиболее эффективными при побочных реакциях на противотуберкулезные препараты оказались пиридоксин, пантотенат кальция и никотинамид. Их следует широко применять в клинике туберкулеза для устранения побочных реакций на наиболее употребляемые в настоящее время противотуберкулезные препараты (производные ГИНК, стрептомицин, циклосерин, этионамид, виомицин и канамицин, рифамицин). Остальные витамины нужно применять по специальным показаниям.

Продуманное, целенаправленное назначение витаминов оказывает существенную помощь врачу в устранении побочных реакций и продолжении химиотерапии.

Следует отметить, что витамины оказывают влияние на организм благодаря фармакодинамическому, а не заместительному эффекту. Детоксицирующее их действие выявляется при применении их в суточных дозах, в десятки и сотни раз превышающих суточную потребность человека.

Необходимо предостеречь врачей от одновременного назначения комплекса из 10 витаминов и более, особенно с профилактической целью. Витамины, помимо того, что обладают антагонистическими взаимоотношениями, при одновременном их назначении могут вызвать обратный эффект, т. е. развитие гиповитаминоза (Ю. М. Островский и др., 1973). Помимо того, одновременное назначение нескольких противотуберкулезных препаратов, симптоматических средств и ряда витаминов может само по себе способствовать возникновению побочных реакций за счет полипрагмазии и сенсбилизации к ним. Необходимо воздержаться особенно от внутривенного введения комплекса витаминов в сочетании с противотуберкулезными препаратами, нередко практикуемого фтизиатрами.

Не надо также забывать, что витамины — лекарственные препараты и при индивидуальной повышенной чувствительности к ним больных могут вместо пользы принести при неправильном их применении вред, вплоть

до развития анафилактического шока. Рассчитывать на какие-то специальные лабораторные тесты в этих случаях врачу нельзя. Необходимы ежедневный опрос и осмотр больного, а также правильная трактовка обычных лабораторных анализов (гемограммы, анализ мочи), производимых регулярно, не реже 2—3 раз в месяц.

В связи со специфическим токсическим действием дигидрострептомицинсульфата на слух его использование во многих странах мира запрещено или резко ограничено. Между тем дигидрострептомицин продолжает привлекать внимание исследователей своей способностью образовывать комплексные соединения.

Для уменьшения токсичности дигидрострептомицина было получено комплексное соединение дигидрострептомицина с пантотеновой и аскорбиновой кислотами.

Проведенные экспериментальные и клинические наблюдения установили, что пантотенат дигидрострептомицина, не уступая сульфату стрептомицина по своей терапевтической эффективности, менее токсичен, чем последний (Э. С. Степанян, Б. Я. Стукалова, Н. М. Макаревич, 1961).

Учитывая полученные благоприятные данные, были сделаны попытки соединить пантотеновую кислоту с наиболее ототоксичными антибиотиками: ваномицином и неомицином (Kuntz, 1956, и др.). Авторы установили лучшую толерантность комплексных соединений указанных антибиотиков с пантотеновой кислотой. Отмечая это, следует подчеркнуть, что ототоксического эффекта указанных антибиотиков пантотеновая кислота полностью не предупреждает.

В связи с этим делается попытка в комплексных соединениях дигидрострептомицина заменить менее ототоксическими производными стрептомицина. В частности, во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков дигидрострептомицин заменен бисульфитным производным стрептомицина, ототоксическое действие которого гораздо слабее.

Следует также принять во внимание, что эффективность пантотената кальция, когда его назначают в достаточно высокой дозе (0,4—0,8 г в сутки), при побочных реакциях стрептомицина ничем не уступает эффективности дигидрострептомицина пантотената (Э. С. Степанян, 1961).

Дигидрострептомицина аскорбинат, синтезированный во Всесоюзном научно-исследовательском институте антибиотиков, при фармакологических исследованиях на мышах, крысах и кошках оказался менее токсичным, чем дигидрострептомицинсульфат. Э. С. Степанян с соавт. (1966) показали, что дигидрострептомицина аскорбинат обладает менее выраженным аллергизирующим влиянием на больных, чем стрептомицинсульфат. Особенно это наглядно выявилось, когда он был выборочно назначен 26 больным с побочными реакциями от стрептомицинсульфата. Из 26 больных 24 хорошо перенесли дигидрострептомицина аскорбинат и только у 2 больных пришлось лечение отменить из-за его непереносимости.

В период лечения дигидрострептомицина аскорбинатом заметных аудиометрических отклонений не выявилось так же, как и изменений со стороны мочи и функциональных показателей печени.

В целом за период двухмесячного лечения дигидрострептомицина аскорбинатом установлены его минимальные аллергизирующие действия на организм и отсутствие ототоксичности.

Вместе с тем нельзя гарантировать, что ототоксичность при терапии дигидрострептомицина аскорбинатом не проявится при более длительных сроках его применения. Поэтому терапия им может быть рекомендована на относительно короткий срок, при обязательном аудиометрическом контроле за состоянием слуха.

Прочие методы устранения побочного действия противотуберкулезных препаратов

Аденозинтрифосфорная кислота. С целью повышения эффективности химиотерапии больных туберкулезом, а также устранения побочных реакций используют десенсибилизирующие средства, различные витамины, глюкокортикоидные, анаболические гормоны, инсулин, гепарин, туберкулин и т. д. Опыт применения аденозинтрифосфорной (АТФ) кислоты в клинике туберкулеза ограничен. Данные о влиянии АТФ на течение экспериментального туберкулеза весьма скудны (Ж. З. Характер, 1971).

АТФ — сложный эфир аденозина и трех частей фосфорной кислоты — является составной частью организма человека и животных. АТФ образуется при реакциях

окисления и в процессе гликолитического расщепления углеводов. При дефосфорилировании АТФ в значительном количестве выделяется свободная энергия, которая используется для осуществления сокращения мышц, а также для синтеза белков, мочевины, медиаторов и других биологически активных веществ.

Ж. 3. Характер при экспериментальном туберкулезе морских свинок установила снижение содержания макроэргических соединений, в том числе АТФ, в крови и в большинстве внутренних органов. Противотуберкулезные препараты усугубляют уже имеющиеся нарушения фосфорного обмена, что приводит к дальнейшему уменьшению содержания АТФ в органах.

Литературные материалы свидетельствуют об эффективности применения АТФ при разнообразных заболеваниях центральной нервной системы, а также при остро возникших отоневритах инфекционного, а иногда и лекарственного происхождения.

Нами проведено изучение действия АТФ при побочных реакциях нейротоксического характера, вызванных назначением тубазида, стрептомицина, канамицина, флоримицина и циклосерина. С этой целью АТФ была испытана при лечении 206 больных туберкулезом легких (105 мужчин и 101 женщина в возрасте от 19 до 68 лет). АТФ применялась в случаях возникновения парестезий, выраженных головных болей, головокружения, бессонницы, понижения слуха, когда назначение симптоматических средств, а также тиамин и пантотената кальция не оказывало благоприятного действия.

АТФ вводили больным внутримышечно в виде 1% водного раствора динатриевой соли в количестве 1 мл 1 или 2 раза в сутки. В таком растворе ее хорошо переносят больные. 2% раствор АТФ вызывал болезненность в месте инъекции, а иногда сердцебиение. Поэтому мы отказались от его применения.

Устранение указанных выше побочных реакций, либо ослабление их интенсивности было отмечено у 151 из 206 больных. У 55 лиц не установлено положительного эффекта от АТФ, что послужило основанием для ее отмены (табл. 37).

Можно признать вполне удовлетворительными результаты применения АТФ в случаях возникновения головных болей, головокружения, бессонницы и парестезий. В то же время следует указать на недостаточную ее

эффективность в случае понижения слуха после назначения стрептомицина, канамицина и флоримицина, несмотря на наступившее субъективное улучшение (прекращение шума и звона в ушах); нормализации слуха при аудиометрическом исследовании установить не удалось.

Т а б л и ц а 37

Влияние АТФ на нейротоксические побочные реакции при химиотерапии больных туберкулезом

Клинические проявления побочных реакций	Число больных	Эффект в отношении побочных реакций		
		устранены	ослаблены	сохранились
Головные боли, бессонница	86	51	21	14
Понижение слуха, шум и звон в ушах	48	8	12	28
Головокружение	62	40	10	12
Парестезии	10	7	2	1
Всего...	206	106	45	55

Сопоставив результаты, полученные у аналогичной группы больных, не получавших АТФ, можно отметить, что наряду с дезинтоксикационным эффектом лечение АТФ приводило к ускорению темпов рассасывания перифокальных воспалительных изменений, в ряде случаев сопровождаемого уменьшением размеров или исчезновением каверн.

Целесообразно более широкое использование АТФ в терапии больных туберкулезом как биологического стимулятора, способствующего не только устранению побочного действия противотуберкулезных препаратов, имеющего нейротоксический характер, но и ускорению темпов рассасывания специфических изменений в легких.

Глютаминовая кислота. Это аминокислота, принимающая важное участие в азотистом обмене, является необходимым энергетическим субстратом, защищающим ткани от токсического действия аммиака. Очевидно, в связи с этим глютаминовая кислота обладает необходимыми свойствами для устранения побочного действия лекарств. Она способствует связыванию избытка аммиака, который образуется в результате биотрансформации

в организме ряда противотуберкулезных препаратов (в первую очередь — циклосерина и изониазида). Соединяясь с аммиаком, глютаминовая кислота образует аминокислоту — глютамин, нетоксичную и весьма необходимую для нормальной жизнедеятельности организма.

Не случайно М. А. Черткова и Т. З. Характер (1968) отметили благоприятное влияние глютаминовой кислоты на аминокислотный состав сыворотки крови при экспериментальном туберкулезе, сопровождаемое положительным действием на течение заболевания.

Избыток аммиака, образующийся в процессе метаболизма противотуберкулезных препаратов, влияет в первую очередь на течение процесса возбуждения и торможения в головном мозге, в связи с чем и устраняются проявления побочных реакций нейротоксического характера.

Применение глютаминовой кислоты позволяет не только устранять осложнения со стороны центральной нервной системы, вызванные назначением изониазида, но и предупреждает их появление при приеме больших доз ГИНК. Особенно эффективным оказалось назначение глютаминовой кислоты при нейротоксических реакциях, вызванных применением циклосерина (В. В. Уткин, 1968; Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян, 1974).

Дети и подростки более чувствительны к циклосерину, поэтому у них чаще наблюдаются нейротоксические осложнения. В связи с этим они должны принимать глютаминовую кислоту с самого начала терапии циклосерином для предупреждения осложнений со стороны центральной нервной системы.

Назначать глютаминовую кислоту взрослым больным следует в суточной дозе 1,5 г (по 0,5 г 3 раза в день), лучше во время или непосредственно после еды, учитывая ее раздражающее влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Нецелесообразно ее назначать лицам с патологией пищеварительного аппарата и почек.

Гаммалон — (γ-аминомасляная кислота, ГАМК). Этот химический препарат, участвующий в процессах центрального торможения, так же как и глютаминовая кислота, способствует повышению окислительных процессов в головном мозге и связыванию аммиака. Гаммалон нормализует обмен аминокислот и АТФ, способствуя их концентрации в головном мозге. В связи с этим дан-

ный препарат заслуживает внимания для клинического испытания при нейротоксических реакциях, обусловленных применением противотуберкулезных препаратов. Тем более нельзя пройти мимо данных Brouet, Magche (1964), свидетельствующих, что нейротоксические осложнения при назначении ГАМК зависят в значительной мере от нарушения обмена кислоты в головном мозге.

Гаммалон применяют внутрь в таблетках по 0,25 г 4—5 раз в сутки или внутривенно по 5 мл 20% раствора 3 раза в день.

Опыт испытания гаммалона в Центральном институте туберкулеза Министерства здравоохранения СССР при нейротоксических реакциях, обусловленных назначением производных ГИНК, циклосерина, стрептомицина, виомицина, канамицина, свидетельствует, что он по своей эффективности уступает глютаминовой кислоте при побочных реакциях на циклосерин; пантотеновой кислоте — при побочном действии остальных противотуберкулезных антибиотиков и витамину В₁ и АТФ — при лекарственных осложнениях, обусловленных изониазидом.

Возможно, недостаточная эффективность гаммалона при нейротоксических реакциях, обусловленная применением противотуберкулезных препаратов, объясняется тем, что он плохо всасывается из кишечника. Ткани же головного мозга постоянно обогащаются им благодаря декарбоксилированию глютаминовой кислоты, почему целесообразнее применение последней.

Подытоживая материалы главы V, необходимо указать, что в распоряжении врача имеется много эффективных средств для профилактики и преодоления побочного действия лекарств.

В первую очередь это правильная организация режима питания, труда и отдыха больного. При возникновении побочных реакций необходим временный перерыв в лечении, смена противотуберкулезного препарата на менее токсичный, изменение метода введения лекарств и применение большого арсенала витаминов, десенсибилизирующих и других средств и т. д.

Однако врачу нужно помнить, что самым существенным является своевременное распознавание побочных реакций. Для этого необходим ежедневный опрос, осмотр больного и систематическое проведение лабораторных анализов и специальных исследований (офтальмологических, аудиологических, электрокардиографиче-

ских и т. д.). В противном случае при позднем выявлении побочных реакций врач не сможет оказать действенной помощи больному, поскольку у него могут развиваться уже необратимые изменения слуха, зрения и других органов, а в отдельных случаях может наступить летальный исход.

Терапевтические мероприятия при анафилактическом шоке

Наиболее серьезным осложнением туберкулоостатической терапии являются тяжелые аллергические реакции типа анафилактического шока. В этих случаях для спасения жизни больного требуется неотложная квалифицированная медицинская помощь. К счастью, такого рода осложнения наблюдаются крайне редко, в основном при парентеральном методе введения лекарств. Больше всего случаев анафилактического шока отмечено при применении стрептомицина, особенно когда его вводят в одном шприце вместе с пенициллином, чего делать не следует. Описаны случаи развития анафилактического шока при постановке кожной пробы со стрептомицином.

Картина анафилактического шока развивается сразу же вскоре после введения лекарств. Больной ощущает сильную одышку, слабость, боль в голове и в груди, иногда испытывает страх смерти. На фоне быстро нарастающей артериальной гипотонии, сопровождаемой обильной пототделением, а иногда и цианозом, больной теряет сознание. Одновременно могут выявиться разлитая гиперемия, отек кожи лица и конечностей, а также слезотечение, высыпание уртикарной сыпи, тошнота, боли в животе (у некоторых больных резко выраженные, сопровождаемые непроизвольной дефекацией и мочеиспусканием).

При развитии анафилактического шока экстренно проводят следующие мероприятия. Если инъекция сделана в бедро, плечо или предплечье, то выше места укола накладывают жгут сроком на 20—30 мин, для предотвращения дальнейшего поступления в кровь лекарственного аллергена. С этой же целью в место инъекции туберкулоостатического препарата вводят 0,5 мл 0,1% раствора адреналина. При тяжелых формах анафилактического шока медленно внутривенно вводят 1—2 мл пипольфена или супрастина и 0,5 мл 0,1% раствора адреналина. При

отсутствии эффекта от указанных выше препаратов больному в сравнительно легких случаях анафилактического шока эти же препараты можно вводить подкожно. Внутривенно также вводят 50—100 мг гидрокортизона или 30 мг преднизолона, разведенных в 10 мл 40% растворе глюкозы; туда же добавляют 0,5 мл строфантина и 10 мл 2,4% эуфиллина. Назначают ингаляцию увлажненного кислорода (лучше через носовой катетер). В дальнейшем, если сохраняются артериальная гипотония и тахикардия, повторно подкожно вводят кордиамин и кофеин. После выведения больного из тяжелого состояния ему назначают строгий постельный режим еще в течение 24—48 ч под тщательным врачебным наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в лечении больных туберкулезом связаны с синтезом большого арсенала туберкулостатических препаратов. В связи с этим перед практическими врачами встает задача умелого использования препаратов с учетом механизма терапевтического и токсического воздействия на организм.

Развитие побочного действия лекарств зависит не только от применявшейся дозы и способа его введения, но в большей мере от индивидуальных особенностей, реактивности и функционального состояния всех органов и систем.

Безусловно, медикаментозное осложнение зависит от физико-химических свойств препаратов и механизма их действия, что недостаточно изучалось и освещалось в литературе. Поэтому требуется дальнейшая разработка данной проблемы и публикации полученных материалов.

С биологической точки зрения, побочные действия лекарств обусловлены связыванием для организма чужеродных химических веществ с различными белковыми фракциями и образованием антигенов или гаптенгов. На это организм отвечает выработкой антител. В связи с изложенным выше возникает вопрос о своевременной диагностике медикаментозной аллергии, для чего предложен ряд тестов, которые нельзя считать совершенными. Поэтому разработка данной проблемы является исключительно актуальной.

Врачу необходимо знать, какие органы и системы более всего страдают при назначении того или иного препарата, и способы коррекции выявленных медикаментозных осложнений.

Исходя из изложенного выше, нами проанализирован 20-летний опыт изучения побочного действия противотуберкулезных препаратов, накопленный Центральным институтом туберкулеза Министерства здравоохранения СССР. В данной работе освещены достижения и недостатки изучаемой проблемы, дан ряд практических рекомендаций, касающихся не только клинических проявлений и способов устранения побочного действия ле-

карств, но также патогенеза побочных реакций, которые изучены недостаточно.

Врачу следует помнить, что залог успеха от медикаментозного лечения зависит от многих причин: от индивидуального подхода к больному, тщательного клинико-лабораторного анализа основного заболевания, а также сопутствующей патологии, выяснения перенесенных заболеваний, а основное — аллергической настроенности организма. При этом в значительной мере можно предусмотреть появление медикаментозного осложнения от приема того или иного лекарства и выбрать более рациональную схему химиотерапии.

В случаях возникновения побочных реакций надо умело использовать большой арсенал корригирующих средств, благодаря чему удается добиться таких же результатов, как и при хорошей переносимости лекарств. Отказ врача от продолжения лечения в активной фазе туберкулезного процесса наносит непоправимый ущерб здоровью больного, способствуя переходу инволютивных форм заболевания в хронические деструктивные некурабельные.

В большинстве случаев побочные реакции удается устранить. Однако есть лекарственные осложнения, где необходима максимально ранняя диагностика, отмена специфической химиотерапии и применение рациональных корригирующих средств. Такие меры требуются при серьезных гематологических осложнениях, анафилактическом шоке, понижении слуха и зрения, а также при развитии психозов. В этих случаях непродуманное продолжение специфической химиотерапии может принести только непоправимый вред больному.

Исследования фармакокинетики лекарств помогают не только выбрать оптимальную дозу препарата, но и выяснить возможность кумуляции, что может привести к развитию побочных реакций, особенно не следует забывать, что после окончания стационарного лечения и окончания курса амбулаторной химиотерапии требуется длительная реабилитация больного, позволяющая ему вернуться к нормальной трудовой деятельности. Врачу необходимо правильно организовать режим труда и отдыха больного, научить его преодолевать трудности повседневной жизни и постепенно приучить его после ликвидации активности туберкулезного процесса обходиться без каких-либо лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамович В. Н., Рейдерман И. Б., Выренкова Т. Е. и др. Побочные явления при лечении этамбутолом больных хроническим деструктивным туберкулезом легких.—«Пробл. туб.», 1973, № 10, с. 33—36.
- Адо А. Д. Общая аллергология. М., «Медицина», 1970, 543 с.
- Александрова А. В., Добычина А. И., Штейн Г. В. Аллергические пневмонии в клинике туберкулеза. Труды Центрального ин-та туберкулеза. Т. 19. М., 1973, с. 116—119.
- Алимов Ш. А. Опыт реабилитации больных туберкулезом легких. Ташкент, «Медицина», 1974, 191 с.
- Андреанов П. Н., Боканова Ж. В., Лукашова В. И. Изменение слизистой оболочки полости рта при лекарственной и бактериальной аллергии. М., 1974.
- Анисимов В. Е. Витамин В₁₅. Свойства, функции, лечебное применение. Пособие для врачей и студентов. Казань, 1967, 124 с.
- Ариевич А. М., Степанищева З. Г. Кандидозы и другие микозы как осложнение антибиотикотерапии. М., «Медицина», 1965, 299 с.
- Ашбель С. М., Богословская И. А. О вызываемых антибиотиками патологических изменениях сердечно-сосудистой системы.—«Тер. арх.», 1970, № 5, с. 55—59.
- Байльдинова Ц. М. Влияние циклосерина, этионамида, этоксида на функцию печени у больных туберкулезом легких.—«Тер. арх.», 1971, № 1, с. 101—103.
- Батура А. В. Methodика и значение кожных проб для диагностики аллергии к основным туберкулостатическим препаратам. Автореф. дис. канд. Минск, 1970.
- Беседин В. Н. О регенерации и дистрофических процессах нервных стволов под влиянием пангамовой кислоты и витамина В₁ (экспериментальное исследование). Автореф. дис. Львов, 1970.
- Бистрицкайте-Рудайтене А. П. Патоморфоз легочного туберкулеза и морфологические реакции печени в условиях современного лечения (секционные и экспериментальные исследования). Автореф. дис. докт. Вильнюс, 1969.
- Бобров Н. Н. Картина крови в клинике туберкулеза. М., Изд-во АМН СССР, 1950, 220 с.
- Богуш Л. К., Лесная А. А., Акматов Т. А. Клинико-морфологические сопоставления при туберкулезе легких у больных с токсико-аллергическими реакциями.—«Пробл. туб.», 1974, № 2, с. 21—24.
- Бондарев И. М., Тарасова Е. Ф., Носкова Г. П. и др. Лечение больных деструктивным туберкулезом легких максимально переносимыми дозами тубазида.—«Пробл. туб.», 1972, № 8, с. 8—12.
- Бондарь З. А. Клиническая гепатология. М., «Медицина», 1970, 407 с.
- Браунштейн А. Е., Шемякин М. М. Теория процессов аминокислотного обмена, катализируемого пиридоксальевыми ферментами.—«Биохимия», 1953, № 4, с. 393—411.

- Бялик И. Б. Канамицин и флоримицин в клинике легочного туберкулеза.— «Антибиотики», 1971, № 2, с. 184—188.
- Великорусова Н. В., Эйдельштейн С. М. Антибиотики и слух.— «Антибиотики», 1971, № 2, с. 180—184.
- Вильдерман А. М. Клиника и дифференциальная диагностика поражений печени различной этиологии у больных туберкулезом легких. Автореф. дис. докт. М., 1971.
- Вильшанская Ф. Л. Характеристика микрофлоры при дисбактериозе кишечника: патогенетическое значение дисбактериоза при кишечных расстройствах и эффективность применения с лечебной целью колибактерина. Автореф. дис. докт. М., 1970.
- Винник Л. А., Новицкая Ю. Н. Неспецифическая аллергия при туберкулезе (Пищевая аллергия у больных туберкулезом легких).— «Пробл. туб.», 1969, № 3, с. 70—73.
- Витолия М. А. Экспериментальное изучение фармакологических и токсикологических особенностей тубазида. Автореф. дис. докт. Рига, 1957.
- Внутривенная химиотерапия больных туберкулезом. Под ред. Н. Я. Батманова. М., 1972, 110 с.
- Волобуева Е. Г. Клинико-электроэнцефалографические сопоставления у больных туберкулезом легких с побочными реакциями от антибактериальных препаратов. Автореф. дис. канд. М., 1973.
- Волокон В. М. Лечение больных туберкулезом легких внутривенным введением пасомицина.— «Пробл. туб.», 1970, № 4, с. 40—44.
- Гаврильев С. С. Опыт применения пасомицина при туберкулезе легких. Автореф. дис. канд. М., 1965.
- Гейтман И. Я. Взаимодействие антибиотиков с белковыми фракциями сыворотки крови человека и роль этих процессов в проявлении активности препаратов в сыворотке крови. Автореф. дис. канд. М., 1970.
- Герасименко Н. И., Анисимов И. В., Уткин В. В. и др. Внутривенная химиотерапия туберкулеза. Якутск, Якутское книжн. изд-во, 1973, 143 с.
- Гинзбург З. И. Опыт применения рифампицина у больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких.— «Пробл. туб.», 1971, № 12, с. 77—78.
- Глушко Р. А. Аспергиллез и туберкулез.— «Пробл. туб.», 1975, № 3, с. 28—31.
- Голицына Л. В., Коротаев Г. А., Уткин и др. Сравнительные данные по изучению тиаамидов (этионамида и протинамида) в клинике и эксперименте.— Труды Центрального ин-та туберкулеза. М., 1970, т. 18, с. 72—74.
- Гольинов В. С., Марковский С. А., Канель П. Ф. Нарушение слуховой и вестибулярной функции у больных туберкулезом легких после приема антибиотиков, обладающих ототоксическим действием.— «Пробл. туб.», 1973, № 12, с. 30—31.
- Гольдберг Л. Е. Влияние антибиотиков аминогликозидов (неомицина, мономицина, канамицина) на некоторые функции макроорганизма (экспериментальное исследование). Автореф. дис. докт. М., 1969.
- Гольдштейн В. Д. Особенности витаминного обмена и методика витаминотерапии у больных туберкулезом легких. М., 1971, 50 с.
- Гольдштейн В. Д., Фондаминская Л. Д., Семенова А. С. Влияние протинамида и рифампицина на обмен витаминов у больных

- туберкулезом легких.— В кн.: «Вопросы химиотерапии туберкулеза». М., 1972, с. 50—58.
- Грачева Н. М.* Лекарственная болезнь в клинике инфекционных заболеваний. Автореф. дис. докт. М., 1973.
- Григорьев Ю. Г., Каневская С. С.* Лечение больных туберкулезом легких внутривенным введением стрептосалицида.— «Пробл. туб.», 1966, № 11, с. 20—24.
- Гурьева И. Г.* Механизмы регуляции глюкокортикоидной активности при инфильтративнопневмоническом туберкулезе.— «Пробл. туб.», 1973, № 10, с. 26—31.
- Добалинь З. В.* Влияние тубазиды на содержание в крови витаминов А, В₁₂, каротина и аскорбиновой кислоты.— В кн.: «Тубазид». Рига, 1956, с. 207—210.
- Дорожкова И. Г.* Лабораторная диагностика аспергиллеза.— «Пробл. туб.», 1970, № 11, с. 74—77.
- Дорожкова И. Р., Громова Л. С.* Кандидозы и кандиданосительство у больных, оперированных по поводу туберкулеза легких.— «Пробл. туб.», 1971, № 3, с. 61—66.
- Доставалова Э. П.* Ультразвуковые аэрозоли в химиотерапии туберкулеза легких. Автореф. дис. канд. М., 1972.
- Дубосарский А. И.* Внутривенная химиотерапия больных хроническим туберкулезом легких с деструкцией.— «Пробл. туб.», 1972, № 1, с. 44—46.
- Евстафьев Ю. А.* Клиническая оценка некоторых иммунологических тестов в диагностике развития реакций при лекарственной терапии больных активным туберкулезом легких. Автореф. дис. канд. М., 1972.
- Еришов А. И.* Алкоголизм и туберкулез. М., «Медицина», 1966, 99 с.
- Занкисова И. Г.* Новые модификации лекарственных препаратов в клинике туберкулеза. Труды Центрального ин-та туберкулеза. М., 1973, т. 19, с. 194—200.
- Захаров А. А.* Сравнительная оценка эффективности применения АТФ, кокарбоксилазы и пирогенала при лечении больных кохлеарным невритом. Автореф. дис. канд. М., 1969.
- Зиновьев И. И.* Агранулоцитоз у больных туберкулезом легких.— «Пробл. туб.», 1969, № 11, с. 87—88.
- Иванова М. Г.* Особенности тканевых реакций при длительной антибактериальной терапии.— Тезисы докл. 3-го Всесоюз. съезда патологоанатомов. Харьков, 1959, с. 101—102.
- Игнатова А. В.* Побочные явления при антибактериальной терапии больных с активным туберкулезом легких. Автореф. дис. канд. М., 1967.
- Казарян В. А.* Влияние парааминосалициловой кислоты и стрептомицина на тонус бронхиальной мускулатуры.— В кн.: Сборник научных трудов студентов Ереванского мед. ин-та. Вып. 1. Ереван, 1955, с. 39—47.
- Калабуха А. В., Изаболинская Р. М.* Активность сывороточной альдолазы и трансаминаз у больных с хроническими деструктивными формами туберкулеза легких при лечении протионамидом.— «Пробл. туб.», 1973, № 1, с. 46—48.
- Каминская А. А., Тарасова Т. В.* Изменения витаминов группы В при неэффективной химиотерапии. Труды Центрального ин-та туберкулеза. М., 1973, т. 19, с. 213—217.
- Каминская Г. О., Карачунский М. А., Колосовская В. П.* Сравнительная оценка некоторых функциональных проб печени у боль-

- ных туберкулезом легких при побочных реакциях на туберкуло-статические препараты.— «Тер. арх.», 1969, № 11, с. 75—79.
- Карцивадзе Р. Е.* Некоторые функциональные и морфологические изменения печени при химиотерапии туберкулеза. Автореф. дис. докт. Тбилиси, 1971.
- Кашкин П. Н.* Методическое письмо по лабораторной диагностике глубоких микозов. М., 1972, 31 с.
- Кашкин П. Н., Некачалов В. Я.* Опыт лечения и предупреждения кандидозных осложнений антибиотической терапии.— В кн.: Клиническое применение антибиотиков. Л., 1966, с. 150—159.
- Кашкин П. Н., Безбородов А. М., Елинов Н. П.* и др. Антибиотики. Л., «Медицина», 1970, 375 с.
- Кислый Н. Ф.* Влияние антибактериальных препаратов на периферическое кровообращение электро- и баллистокордиографии больных туберкулезом. Автореф. дис. канд. Львов, 1966.
- Кирхенштейн А. М.* Роль витаминов в предупреждении перехода латентной туберкулезной инфекции в явную инфекцию.— В кн.: А. М. Кирхенштейн. Проблемы микробиологии. М., 1954, с. 198—209.
- Клебанов М. А., Драбкина О. Р.* Химиотерапия больных туберкулезом. Киев, Госмедиздат Украинск. ССР, 1957, 406 с.
- Ковалив Б. М.* Поражение почек при туберкулезе. М., «Медицина», 1970, 404 с.
- Ковязина А. И.* Цитологические изменения крови при химиотерапии больных туберкулезом легких. Автореф. дис. канд. М., 1966.
- Ковязина А. И., Джохадзе В. А., Полякова Л. А.* и др. Цитохимические и морфологические изменения нейтрофилов периферической крови при туберкулезе. Труды Московск. научно-исслед. ин-та туберкулеза, 1974, т. 73, с. 289—292.
- Козулицына Т. И.* Концентрация активного изониазида в организме при длительной химиотерапии туберкулеза. Автореф. дис. докт. М., 1969.
- Колосовская В. П., Коротаев Г. А.* Теризидон в химиотерапии больных туберкулезом легких.— «Пробл. туб.», 1974, № 12, с. 15—18.
- Комиссаренко Б. Т.* Тяжелая эпилептиформная реакция на тубазид.— «Клин. мед.», 1969, № 12, с. 122—123.
- Коротаев Г. А.* Сравнительное испытание пиразинамида и морфазинамида в клинике туберкулеза. Труды Центрального ин-та туберкулеза. М., 1970, т. 18, с. 61—64.
- Кошечкин В. А.* Ишемическая болезнь сердца среди больных туберкулезом легких в возрасте 50—59 лет. Автореф. дис. канд. М., 1972.
- Крашенинникова М. А.* Изменение обмена инозита, тиамин и пиридоксина у больных туберкулезом при длительной антибактериальной терапии. Автореф. дис. канд. М., 1972.
- Крашенинникова М. А., Тарасова М. А.* Изменения обмена тиамин, пиридоксина и никотиновой кислоты при антибактериальной терапии в клинике и эксперименте. Труды Центрального ин-та туберкулеза. М., 1970, т. 18, с. 171—178.
- Кручакова Ф. А.* Водорастворимые витамины при туберкулезе в условиях длительной антибактериальной терапии. Автореф. дис. докт. Киев, 1968.

- Кузин М. И., Сорокина М. И., Фомина И. П.* и др. Клиника капа-
мцина при острой почечной недостаточности.— «Антибиотики»,
1972, № 3, с. 249—252.
- Кулик Н. М.* Ингаляционная терапия больных туберкулезом легких
противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда.—
«Пробл. туб.», 1974, № 8, с. 34—36.
- Купчинскас Ю. К., Василяускас Б. И., Кемпинскас В. В.* Побочное
действие лекарств. М., «Медицина», 1972, 383 с.
- Лациян С. Р.* Изменения сердечно-сосудистой системы у больных
туберкулезом легких. Автореф. дис. докт. М., 1968.
- Лебедев С. П., Потекаева М. А., Мухин А. С.* Алкогольные пора-
жения печени (морфология и некоторые вопросы патогенеза).—
«Арх. пат.», 1975, № 2, с. 54—62.
- Либов А. Л.* Побочное действие антибиотиков (клиника, характери-
стика, профилактика и лечение). Л., «Медгиз», 1958, 104 с.
- Лозован М. Г.* Анафилактический шок от стрептомициновой про-
бы.— «Пробл. туб.», 1974, № 9, с. 82—83.
- Магалиф Н. И.* Астмоидный синдром у больных туберкулезом лег-
ких.— «Пробл. туб.», 1974, № 2, с. 53—56.
- Максимова М. С.* Лечение больных острым кохлеарным невритом
аденозинтрифосфорной кислотой.— «Вестн. оторинолар.», 1968,
№ 5, с. 104—105.
- Мамолат А. С., Бялик И. Б.* Переносимость препаратов второго ря-
да и их различных сочетаний у больных туберкулезом легких.—
В кн.: Побочные реакции от антибактериальных препаратов в
клинике легочного туберкулеза. М., 1970, с. 75—78.
- Матюшина Э. В.* Течение туберкулеза легких при плохой перене-
симости антибактериальных препаратов. Труды Центрального
ин-та туберкулеза. М., 1964, т. 13, с. 127—132.
- Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Ч. I и II. М., «Меди-
цина», 1972.
- Михайлова Э. С., Самцов В. С., Карташов Г. В.* и др. Лечение
больных туберкулезом легких и язвенной болезнью методом
ректального введения туберкулостатических препаратов.—
«Пробл. туб.», 1974, № 12, с. 30—33.
- Модель Л. М.* Очерки клинической патофизиологии туберкулеза. М.,
Медгиз, 1962, 323 с.
- Моисеева Т. Г.* К вопросу о проницаемости плаценты гемохорналь-
ного типа для стрептомицина, ПАСК, фтивазида и о влиянии
лекарств на развитие плода. Автореф. дис. канд. М., 1957.
- Моторина В. В.* Обмен тиамина у больных туберкулезом и при
антибактериальной терапии в условиях города Ташкента. Авто-
реф. дис. канд. Алма-Ата, 1962.
- Мураевская В. С.* «Типичные» и «атипичные» поражения органа
слуха при введении стрептомицина.— «Антибиотики», 1975, № 1,
с. 77—83.
- Навроцкий В. В., Перцовский А. И., Топчиев Ш. Р.* и др. Примене-
ние интермиттирующего метода лечения больных туберкулезом
легких.— «Пробл. туб.», 1971, № 5, с. 24—27.
- Николаев А. И.* Иммуные реакции при химиотерапии. Ташкент,
«Медицина», 1969, 235 с.
- Одинцова Е. Н.* Микробиологические методы определения витами-
нов. М., Изд-во АН СССР, 1959, 379 с.

- Островский Ю. М. О влиянии гидразида изоникотиновой кислоты на эндокринную систему, ферменты и обмен витаминов.—*Совр. пробл. туб.*, 1957, № 3, с. 3—8.
- Островский Ю. М., Майсенок А. Г., Мажуль А. Г. и др. Механизмы межвитаминных взаимоотношений (тиамин, пиридоксин, пантотеновая и никотиновая кислоты). Минск, «Наука», 1973, 212 с.
- Паустовская В. В., Краснокутская Л. М., Рапопорт М. О. и др. Об аллергенном действии флоримицина.—*Врач. дело*, 1972, № 8, с. 99—101.
- Перец Л. Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М., Медгиз, 1955, 463 с.
- Пилипчук Н. С. Частота побочных явлений при антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких.—В кн.: *Побочные реакции от антибактериальных препаратов в клинике легочного туберкулеза*. М., 1970, с. 58—61.
- Планельес Х. Х., Харитонова А. М. Побочные явления при антибиотико-терапии бактериальных инфекций. М., «Медицина», 1960, 430 с.
- Полещук А. К. Лечение калием — ПАСК больных туберкулезом легких. Труды Центрального ин-та туберкулеза. М., 1972, т. 16, с. 44—45.
- Прокопьев Д. И. Содержание витамина А и каротина в сыворотке крови у больных легочным туберкулезом.—*Тер. арх.*, 1966, № 3, с. 54—59.
- Просвиринов К. П. Эффективность лечебной физкультуры как метода профилактической функциональной восстановительной терапии больных туберкулезом легких. Автореф. дис. канд. Киев, 1969.
- Противотуберкулезные препараты (справочник). Под ред. Н. А. Шмелева. М., «Медицина», 1969, 116 с.
- Прохоров И. И. Вопросы ингаляционной терапии заболеваний органов дыхания на I-м Международном конгрессе «Аэрозоли в медицине».—*«Антибиотики»*, 1974, № 12, с. 1122—1124.
- Пузик В. И., Уварова О. А., Авербах М. М. Патоморфология современных форм легочного туберкулеза. М., «Медицина», 1973, 216 с.
- Пятночка И. Т. Сердечно-сосудистая система у больных туберкулезом легких при побочных реакциях от химиопрепаратов.—*«Пробл. туб.»*, 1971, № 1, с. 83—84.
- Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом. М., «Медицина», 1970, 400 с.
- Розанов А. Я., Лернер Ф. С. Фосфорилирование тиамин в тканях морских свинок, зараженных туберкулезом, не леченных и леченных тубазидом.—*«Пробл. туб.»*, 1964, № 11, с. 58—62.
- Рудаитене А. П. Морфологические изменения в печени морских свинок с малыми туберкулезными изменениями, длительно леченных стрептомицином, фтивазидом и ПАСК.—*«Пробл. туб.»*, 1970, № 4, с. 78—82.
- Рудой Н. М. Лекарственная устойчивость микробактерий туберкулеза. М., «Медицина», 1969, 286 с.
- Рудой Н. М., Либенсон А. С. Испытание нового туберкулостатического препарата стрептогинкпаксата.—*«Пробл. туб.»*, 1974, № 3, с. 40—43.
- Рудой Н. М., Эйсаев Б. А. Интермиттирующий метод применения рифадина при хроническом деструктивном туберкулезе.—*«Клин. мед.»*, 1975, № 12, с. 34—38.

- Савенкова Ж. В. Функциональное состояние коры надпочечников у больных туберкулезом легких с побочными реакциями на антибактериальные препараты.— В кн.: Побочные реакции от антибактериальных препаратов в клинике легочного туберкулеза. М., 1970, с. 10—13.
- Саксонов С. И. Эозинофильные гранулемы внутренних органов.— «Тер. арх.», 1974, № 2, с. 109—110.
- Саницкий В. И. Дефицит и потребность витамина РР у больных туберкулезом легких пожилого и старческого возраста.— «Пробл. туб.», 1971, № 7, с. 56—58.
- Северова Е. Я. Неспецифические реакции больных на лекарства. М., «Медицина», 1969, 255 с.
- Северова Е. Я. Актуальные вопросы проблемы побочного действия лекарств.— «Клин. мед.», 1974, № 1, с. 12—19.
- Семенов А. Д. О влиянии стрептомицина на сосудистые рефлексы у больных туберкулезом.— «Сов. мед.», 1957, № 4, с. 80—83.
- Сергеев И. С., Игнатова А. В. Клиника, диагностика и классификация побочных явлений при антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких.— В кн.: Побочные реакции от антибактериальных препаратов в клинике легочного туберкулеза. М., 1970, с. 61—70.
- Сергеев И. С., Игнатова А. В. Клинико-биохимические особенности при явлениях лекарственной непереносимости у больных туберкулезом легких.— «Сов. мед.», 1973, № 7, с. 35—38.
- Сидорова Е. В. О влиянии изониазида на различные ферментные системы.— «Совр. пробл. туб.», 1959, № 3, с. 1—13.
- Симонян Л. К. Побочные реакции от туберкулостатических препаратов у взрослых больных туберкулезом легких по диспансерным данным. Автореф. дис. канд. М., 1968.
- Скакун Н. П. К фармакологии натриевой соли ПАСК. Автореф. дис. канд. М., 1953.
- Смирнов Г. А. Препарат ГИНК в терапии больных туберкулезом. М., «Медицина», 1969, 191 с.
- Степанян Э. С. Пиридоксин в клинике туберкулеза при побочном действии антибактериальных препаратов.— «Пробл. туб.», 1961, № 5, с. 41—45.
- Степанян Э. С. Побочные реакции при химиотерапии препаратами второго ряда и методы их устранения. Труды Центрального института туберкулеза Минист. здравоохр. СССР. М., 1964, т. 13, с. 36—42.
- Степанян Э. С. Нарушения кровообращения легких при туберкулезе. М., «Медицина», 1973, 191 с.
- Степанян Э. С., Стукалова Б. Я. Пантотенат кальция при побочном действии стрептомицина.— «Сов. мед.», 1961, № 9, с. 90—94.
- Степанян Э. С., Брегер М. А., Больны И. Р. Концентрация цикloserина в крови и его выделение.— «Пробл. туб.», 1960, № 3, с. 89—91.
- Степанян Э. С., Гаврильев С. С., Голицына Л. В. Сравнительные данные о токсичности различных производных дигидрострептомицина, стрептомицина, канамицина и флоримицина.— «Антибиотики», 1967, № 12, с. 1105—1109.
- Струков А. И., Северова Е. М., Потекаева М. А. Морфологические проявления неспецифических реакций на лекарства.— «Клин. мед.», 1969, № 2, с. 13—20.

- Стукалова Б. Я. Влияние некоторых витаминов группы В на противотуберкулезную активность фтивазида в эксперименте.— «Труды Ин-та туберкулеза АМН СССР». М., 1961, т. 10, с. 205—210.
- Сушкин А. Г. Интермиттирующий метод лечения больных туберкулезом легких с плохой переносимостью антибактериальных препаратов.— «Врач. дело», 1973, № 11, с. 94—97.
- Тареев Е. М. Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни.— «Сов. мед.», 1955, № 3, с. 3—10.
- Тареев Е. М. Коллагенозы. М., «Медицина», 1965, 380 с.
- Тареев Е. М. Токсико-аллергический гепатит.— «Вестн. АМН СССР», 1965, № 5, с. 3—8.
- Терещенко Ю. А. Анафилактический шок при проведении аппликационной кожной пробы с антибиотиками.— «Сов. мед.», 1969, № 8, с. 137—139.
- Тимашева Е. Д. Туберкулезные изменения костного мозга и лейкомоидные реакции.— «Пробл. туб.», 1963, № 3, с. 58—64.
- Тимашева Е. Д., Ковязина А. И. Морфологические изменения базофилов при медикаментозной аллергии (базофильный серологический тест Шелли).— «Лаб. дело», 1969, № 3, с. 135—139.
- Тихомирова Н. П., Вертелова В. Н. К обмену рибофлавина и фолиевой кислоты у больных туберкулезом.— «Пробл. туб.», 1967, № 2, с. 58—63.
- Топчиев Ш. Р., Долгих-Литт Н. А., Навроцкий В. В. и др. О лечении больных туберкулезом с плохой переносимостью химиопрепаратов на Южном берегу Крыма.— «Сов. мед.», 1972, № 9, с. 112—116.
- Уварова О. А. Кортикостероидные препараты при туберкулезе. Автореф. дис. докт. М., 1961.
- Успенский В. И. Гистамин. М., Медгиз, 1963, 215 с.
- Уткин В. В. Методы химиотерапии больных хроническим деструктивным туберкулезом легких. Автореф. дис. докт. М., 1971.
- Федоров Л. П. Выраженные токсические реакции у больных туберкулезом, вызванные этосидом и этионамидом.— «Здравоохр. Туркменистана», 1973, № 1, с. 19—23.
- Федорова И. Е. Агранулоцитоз при лечении туберкулоостатическими препаратами.— «Клин. мед.», 1969, № 5, с. 126—129.
- Фирсова Л. П. Побочное действие туберкулоостатических препаратов. Минск. «Белорусь», 1971, 128 с.
- Фомина И. П., Лобусева А. Н. Особенности кинетики некоторых антибиотиков при легочной недостаточности.— «Антибиотики», 1972, № 12, с. 178—192.
- Характер Ж. З. Особенности углеводно-фосфорного обмена при туберкулезе и его лечении (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. докт. Львов, 1971.
- Харьков А. А. Влияние стрептомицина на сердечно-сосудистую систему у туберкулезных больных.— В кн.: Стрептомицин в терапии туберкулеза. М., 1949, с. 113—122.
- Харьков А. А. Влияние фтивазида на сердечно-сосудистую систему больных туберкулезом легких.— «Пробл. туб.», 1956, № 2, с. 21—28.
- Хейфец Л. Б., Козлова Н. Е. Влияние циклосерина и теризидона на внутриклеточное размножение микобактерий туберкулеза.— «Пробл. туб.», 1975, № 1, с. 71—74.

- Химиотерапия при туберкулезе легких (методические указания).* М., 1973, 63 с.
- Хоменко А. Г., Бязров Т. А.* Значение некоторых биохимических показателей при дифференциальной диагностике аллергических и токсических реакций от антибактериальных препаратов у больных туберкулезом.— «Сов. мед.», 1970, № 3, с. 73—77.
- Церлюк П. П.* Токсико-аллергические поражения периферической нервной системы при туберкулезе легких.— «Врач. дело», 1974, № 5, с. 16—19.
- Цигельник А. Я., Костина З. Н., Шапиро Б. Я.* и др. О побочных реакциях при антибактериальной терапии туберкулеза.— «Клин. мед.», 1972, № 4, с. 118—122.
- Челнокова Н. В.* Изменения электроэнцефалограммы и нервно-психические нарушения у больных туберкулезом легких при лечении циклосерином.— «Антибиотики», 1968, № 10, с. 918—925.
- Чернушенко Е. Ф., Колосова Л. С., Костромина В. И.* Аутоиммунные процессы в легочной патологии.— «Клин. мед.», 1975, № 2, с. 32—36.
- Черткова М. А., Характер Ж. З.* Влияние глутаминовой кислоты на аминокислотный состав сыворотки крови при экспериментальном туберкулезе.— «Вопр. мед. химии», 1968, т. 7, № 6, с. 603—608.
- Шабалова Л. Н.* Влияние туберкулезной инфекции и основных туберкулостатических препаратов I и II ряда на биоэлектрическую активность головного мозга у больных туберкулезом легких. Автореф. дис. канд. М., 1967.
- Шефер Л. Б.* Изучение показателей обмена витамина В и пантотеновой кислоты при антибактериальной терапии туберкулеза. Автореф. дис. канд. Алма-Ата, 1962.
- Шилов П. И., Яковлев Т. Н.* Основы клинической витаминологии. Л., «Медицина», 1974, 343 с.
- Шмелев Н. А.* Цитологический анализ крови при туберкулезе. М., Медгиз, 1959, 150 с.
- Шмелев Н. А.* Клиническое и экспериментальное изучение новых противотуберкулезных препаратов рифампицина и этамбутола. М., «Медицина», 1972, 64 с.
- Шмелев Н. А., Алябина М. Г.* Всесоюзные коллективные исследования по контролируемой химиотерапии туберкулеза легких. Труды 21-й Международной конференции по туберкулезу. М., 1972, с. 410—413.
- Шмелев Н. А., Степанян Э. С.* Опыт лечения больных туберкулезом (легких) циклосерином.— «Пробл. туб.», 1959, № 2, с. 26—33.
- Шмелев Н. А., Степанян Э. С.* О значении внутрикожных проб с туберкулостатическими препаратами.— «Пробл. туб.», 1972, № 8, с. 27—31.
- Шмелев Н. А., Степанян Э. С.* Побочные явления противотуберкулезных препаратов. Методы профилактики и устранения. (Методические указания). М., 1974, 23 с.
- Шмелев Н. А., Шабалова Л. Н.* Изменение биоэлектрической активности головного мозга у больных легочным туберкулезом при плохой переносимости циклосерина.— «Антибиотики», 1970, № 12, с. 1120—1125.
- Шмелев Н. А., Уварова О. А., Добычина А. И.* Пневмонические вспышки аутоагрессивного характера в клинике туберкулеза.— «Сов. мед.», 1967, № 10, с. 8—13.

- Шмелев Н. А., Крашенинникова М. А., Клочкова Г. С.* О пиридоксиновой недостаточности у больных туберкулезом при антибактериальной терапии.— «Клин. мед.», 1974, № 12, с. 21—27.
- Шорин В. А.* Осложнения, вызванные антибиотиками. М., Медгиз, 1958, 35 с.
- Эйдельштейн С. И.* Некоторые вопросы экспериментального и клинического применения аэрозолей антибиотиков.— В кн.: Клиническое применение антибиотиков. Л., 1966, с. 205—213.
- Эйнис В. Л., Туганова В. Е., Амиантова М. А.* и др. Кислородная недостаточность и лекарственная аллергия при химиотерапии туберкулеза.— «Пробл. туб.», 1968, № 5, с. 29—34.
- Эпштейн-Литвак Р. В., Вильшанская Ф. Л.* Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника. (Методические материалы). М., 1969, 23 с.
- Юрнев П. Н., Самойлова Л. Н.* Тест дегрануляции тучных клеток в специфической диагностике лекарственной аллергии.— «Сов. мед.», 1974, № 3, с. 3—6.
- Яблоков Д. Д.* О переносимости препаратов I ряда у больных с сопутствующими заболеваниями гипертонией. Выступление в прениях.— Труды 7-го Всесоюзного съезда физиатров. М., 1966, с. 87—88.
- Яблонский А. Ф.* К фармакологии ПАСК и стрептомицина. Автореф. дис. канд. Свердловск, 1956.
- Яворковский Л. И., Магалиф Н. И.* Агранулоцитоз у больных туберкулезом легких, леченных этоксином.— «Клин. мед.», 1968, № 12, с. 49—52.
- Ямпольская В. Д.* Аспергиллез у больных активным туберкулезом легких.— «Тер. арх.», 1974, № 2, с. 79—84.
- Ammen K.* Erste klinische Erfahrungen über eine dreimonatige Behandlung mit Isoxil in Kombination mit Stroptomycin.— «Acta tuberc. pneumol. Belg.», 1963, Bd 54, S. 164—166.
- Angel R., Mayer S., Morton M.* The direct antithyroid action of para-aminosalicylic acid and isoniazid.— «Am. rev. Tuberc.», 1955, v. 71, p. 889—991.
- Anzalone M.* Uso ed effetti della morfazinamide endovena.— «Minerva med.», 1965, v. 56; p. 2862—2864.
- Aquinas S., Citron K.* Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis previously treated with both first and second line drugs. The results of 2-years chemotherapy.— «Tubercle (Eding.)», 1972, v. 53, p. 155—165.
- Bahrs G.* Die Bedeutung der Nebenwirkungen bei der INH-Langzeittherapie.— «Beitr. klin. Tuberk.», 1961, Bd 123, S. 317—325.
- Beckert W.* Zentilobuläre Lungennekrosen nach antimycobakterieller Behandlung.— «Z. Erkr. Atm.», 1971, v. 131, p. 11—18.
- Biehl J., Vilter R.* Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism.— «J.A.M.A.», 1954, v. 156, p. 1519—1552.
- Blanchon P., Paillas I., Blanchon B.* e. a. Les icterus mortales des traitements antituberculeux comportant de la rifampicine.— «Rev. franc. mal. resp.», 1973, v. 1, p. 1135—1152.
- Brouet G., Marche J.* Les complications d'ordre métabolique et endocrinique produites par la chimiothérapie antibacillaire.— «Rev. tuberc. (Paris)», 1964, v. 26, p. 6—76.

- Brouet G., Marche I., Chevallier I.* e. a. Traitment d'attaque de la tuberculose pulmonare commune par l'association d'isoniazide et d'ethionamide.—«Rev. tuberc. (Paris)», 1964, v. 25, p. 149—190.
- Cohen S., Yue W., Tsai S.* Comparison of toleration, absorption and clinical efficacy of several para-aminosalicylic acid preparations in three hundred tuberculous patients.—«Am. Rev. Tuberc.», 1958, v. 78, p. 899—905.
- Conway N., Birt I.* Streptomycin in pregnancy effect on the foetal ear.—«Brit. med. J.», 1965, v. 2, p. 260—263.
- Cornele-Dular S.* Ototoksijani antibiotiki.—«Zdrav. Vest.», 1970, v. 39, p. 227—230.
- Dayal D., Shanta M.* Some observations on the ototoxicity of thiacetazone.—«Indian J. Tuberc.», 1970, v. 7, p. 155—159.
- Ewert E.* Zur Lebertverträglichkeit von Rifampicin.—«Prax. Pneumol.», 1973, Bd 27, S. 235—240.
- Ferebee S. H.* Isoniazid prophylaxis for the few? or the many? «Bull. nat. Tuberc. Ass.», 1968, v. 10, p. 2—5.
- Finegold S.* Toxicity of kanamycin in adults.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1966, v. 132, p. 942—956.
- Fossati C.* Sull'impiego dell'etambutol in perfusion venosa associato a perfusion di PAS+INH nel trattamento della tubercolosi polmonare.—«G. ital. Mal. Torace», 1971, v. 25, p. 31—36.
- Fox W., Robinson D., Tall R.* e. a. A study of acute intolerance to ethionamide, including a comparison with prothionamide, and the influence of a vitamin B-complex additive in prophylaxis.—«Tubercle (Edinb.)», 1969, v. 50, p. 125—143.
- Girdwood R.* The interaction of drugs with particular reference to intravenous additives.—«Brit. J. clin. Pract.», 1973, v. 27, p. 296—299.
- Goldner B., Goldner L.* Deficit u niacinu kod tuberku Coznich bolesnika lecenih izoniazidum.—«Pluc Bolest. Tuberk.», 1970, v. 22, p. 38—42.
- Gyselen A., Cosemans J., Lacquet J.* e. a. Für years clinical experience with rifampicin.—«Acta tuberc. pneumol. belg.», 1971, v. 62, p. 289—307.
- Handa F., Kumar K., Rani R.* Toxic epidermal necrolysis due to thiacetazone.—«Indian J. Tuberc.», 1974, v. 21, p. 36—38.
- Hellström P., Repo U.* Capreomycin, ethambutol and rifampicin in apparently incurable pulmonary tuberculosis.—«Scand. J. Resp. Dis.», 1970, v. 50, suppl. 69, p. 69—74.
- Hess W., Jungbluth H., Kropp R.* e. a. Prospektive Kooperative Prüfung der Lebertoxizität des Pirazinamid.—«Prax. Pneumol.», 1970, Bd 24, S. 486—494.
- Holmes A., Hesling C., Wilson T.* Drug induced secondary hyperaldosteronism in patients with pulmonary tuberculosis.—«Quart. J. Med.», 1970, v. 39, p. 299—315.
- Jnouye B., Wachi T.* Experimental studies on the mechanism of fatty liver formation induced by ethionamide.—«Kekkaku», 1970, v. 45, p. 207—211.
- Ito K.* Changes in fecal flora and urobilin-bilirubin ratio induced by the oral administration of various antibiotics. «J. Jap. infect. Dis.», 1972, v. 46, p. 361—362.
- Jungbluth H.* Tuberculose — Chemotherapie bei Kranken mit Vorgeschiedigter Niere.—«Prax. Pneumol.», 1973, Bd 27, S. 175—182.

- Kalich R., Eckert H.* Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Atheonamidtherapie auf Fruchtbarkeit und Nachkommen der weissen Maus.—«Z. Erkr. Atm.», 1971, Bd 35, S. 195—204.
- Kass I.* Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis in the United States.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1966, v. 132, p. 892—900.
- Kirschner J.* Massive dose isoniazid in chronic pulmonary tuberculosis.—«Am. Rev. Tuberc.», 1958, v. 78, p. 474—477.
- Kraus S., Constantinescu M., Cinavu C. e. a.* Locul piridoxinei in tratamentul unor anemii din infectia cronicabacilara.—«Ftiziologia», 1959, v. 8, p. 225—229.
- Krönig B., Weinbrauch T., Hoffler D. e. a.* A case of severe repeated immunological reactions to intermittent rifampicin treatment.—«Europ. J. Clin. Pharmacol.», 1972, v. 5, p. 53—57.
- Kropp R.* Rifampicin und Ovulations Lemmer.—«Prax. Pneumol.», 1974, Bd 28, S. 270—272.
- Krowówka P., Izdebska-Manosa Z., Wereska W.* Determination of para-aminosalicylic acid in the saliva as check-up of treatment with this drug.—«Pol. med. J.», 1966, v. 4, p. 895—899.
- Kunin C.* Ansortion, distribution, excretion and fate of kanamycin.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1966, v. 132, p. 811—818.
- Kunin C.* Nephrotoxicity of antibiotics.—«J.A.M.A.», 1967, v. 202, p. 132—136.
- Kuntz E.* Klinische Untersuchungen. Ergebnisse bei der Tuberculose. Behandlung mit toxicitätsgeminderten Viomycin—Panthotenat.—«Beitr. klin. Tuberk.», 1959, Bd 120, S. 195—205.
- Lamy P., Blake D.* Therapeutic incompatibilities.—«J. Am. pharm. Ass.», 1970, v. 10, p. 72—77.
- Lepeule A., Thiber R., Vivien J. e. a.* Les troubles psychique provoques par l'isoniazide leur relation avec les autecedents psychiques et le taux sanguin d'isoniazide libre des malades.—«Rev. tuberc. (Paris)», 1959, v. 23, p. 214—219.
- Lesobre B., Pieron R.* Les accidents hémolytiques causes par l'acide para-amino-salicylique (Deux observations de deficit en glucose-6-phosphate déshydrogenase).—«Rev. tuberc. (Paris)», 1970, v. 34, p. 853—864.
- Lichstein H.* Mechanism of competitive action of isonicotinic acid hydrozide and vitamin B₆.—«Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)», 1955, v. 88, p. 519—522.
- Liokis Th., Rousses S.* The side effects of ethambutol from the eyes.—«Hellen Rev. Tuberc.», 1970, v. 11, p. 75—79.
- Loew S., Kuneke S.* Untersuchungen über Wirksamkeit und Wirkungsweise der N-Benzoyl-p-Aminosalicylsäure (Benzacye).—«Beitr. Klin. Tuberk.», 1957, Bd 116, S. 394—406.
- Маждраков Г., Понхристов П.* Лекарственна болест. Пер. с болгарск. София. «Медицина и физкультура», 1973, 605 с.
- Маждраков Г., Попов Н.* Болестни почек. Пер. с болгарск. София. «Медицина и физкультура», 1973, 782 с.
- Mannes P., Moens R.* Accidentis en relation avec l'administration intermittele de rifampicine.—«Rev. franc. mal. resp.», 1973, v. 1, p. 138—142.
- Marghescu S.* Allergische Arzneimittelreaktionen an der Haut. Diagnostische und therapeutische Hinweise für die Praxis. «Fortschr. Med.», 1973, Bd 91, S. 27—29.

- Mariain B., Bisetti A., Vellati G.* Ricerche sperimentali e clinico-terapeutische mediante terizidone nella tubercolosi.—«Minerva med.», 1968, v. 59, p. 2445—2458.
- Marton S.* Tuberculose and diabetes.—«Beitr. klin. Tuberk.», 1964, Bd 124, S. 496—513.
- Mayer J., Malgras J., Bischhausen P.* Influence de l'antibiothérapie spécifique sur la pantothenémie chez les tuberculeux.—«Rev. tuber. Paris», 1956, v. 20, p. 801—819.
- Mickelli V., Totti P., Fenzi P.* e. a. La terapia della tubercolosi polmonare negli psicopatici mediante terizidone.—«Minerva med.», 1968, v. 59, p. 2459—2465.
- Moss J., Lewis J., Knauer C.* Isoniazid-associated hepatitis. A study of five cases.—«Am. Rev. resp. dis.», 1972, v. 106, p. 849—856.
- Mutnekalter H.* Jatrogen Schaden am Herversystem und an der Muskulatur.—«Ther. Umsch.», 1970, Bd 27, S. 347—355.
- Neuman R., Doster B., Murroy F.* e. a. Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis.—«Am. Rev. resp. dis.», 1971, v. 103, p. 461—465.
- Opl G.* Sind PAS-Infusionen bei der heutigen Chemotherapie der Lungentuberkulose noch angebracht? —«Prax. Pneumol.», 1974, Bd 28, S. 30—33.
- Organic A.* Toxic psychosis due to isoniazid. Report of three cases with studies of patterns of isoniazid inactivation.—«Am. Rev. Tuberc.», 1959, v. 79, p. 799—805.
- Ory E., Williams T., Camp F.* e. a. Kanamycin in the treatment of patients with diminished kidney function.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1966, v. 132, p. 933—240.
- Overrath H.* Chemotherapie der Lungentuberculose bei Leberschäden.—«Prax. Pneumol.», 1973, Bd 27, S. 182—190.
- Palma M., Mirabelli S., Cinquerane A.* Esperienze terapeutiche con morfazinamide idrosolubile per via venosa, aerosolica e topica.—«Minerva med.», 1965, v. 56, p. 2948—2952.
- Paraf J., Zivy P., Rosenberg E.* e. a. Intravenöse PAS-Therapie und Lungentuberkulose.—«Schweiz. med. Wschr.», 1952, Bd 82, S. 950—951.
- Petit I., Puissen C.* Etambutol injectable et miliare généralisee.—«Rev. med. Picarde», 1974, v. 2, p. 81—84.
- Piaget F., Demanage A., Martin J.* e. a. Kanamycine et tuberculose pleuro-pulmonaire. Résultats of oto-toxicité (a propos de 75 observations).—«J. Méd. Lyon», 1964, v. 52, p. 1843—1869.
- Pickroth G.* Aerosole in der Medizin.—«Z. Tuberc.», 1967, Bd 126, S. 224—231.
- Raab W.* Renal effects of antituberculous Antibiotics.—«Path. et Microbiol. (Basel)», 1970, v. 36, p. 73—80.
- Radindran P., Joshi M.* Dermatological hypersensitivity to tiacetazone.—«Indian J. Chest. Dis.», 1974, v. 16, p. 58—60.
- Rasmussen F.* The Oto-toxic effect of streptomycin and dihydrostreptomycin on the foetus.—«Scand. J. resp. dis.», 1969, v. 59, p. 61—67.
- Reubi F.* Nierenfunktion und Antibiotikadosierung.—«Ther. Umsch.», 1971, Bd 28, S. 226—233.
- Rieber C., Kuschinski H., Friedman M.* The absorption of the sodium salt of para-aminosalicylic acid (PAS) from the rectum.—«Am. Rev. Tuberc.», 1951, v. 63, p. 213—219.

- Robinson G., Cambon K.* Hearing loss in infants of tuberculous mothers with streptomycin during pregnancy.—«New. Engl. J. Med.», 1964, v. 271, p. 949—951.
- Seelig M.* The role of antibiotics in the pathogenesis of candida infections.—«Am. J. Med.», 1966, v. 40, p. 887—891.
- Sekm G.* Das Verhalten der Transaminasen bei kombinierter Rifampicin-Therapie.—«Prax. Pneumol.», 1971, Bd 25, S. 329—338.
- Sergeant G., Camart G.* Toxicité oculaire de l'ethambutol.—«Gaz. med. Fr.», 1972, v. 79, p. 7345—7348.
- Seufert S.* Acute renale failure after rifampicin therapy.—«Scand. J. resp. dis.», 1973, Suppl. 84, p. 174—179.
- Schellley W.* New serological test for allergy in men.—«Nature», 1962, v. 38, p. 57—59.
- Schmidt L.* Studies in the antituberculous activity of ethambutal in monkeys.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1966, v. 135, p. 747—758.
- Shokaky M.* Studies on the metabolism of glucuronic acid in vivo. Part 2. Supplementary studies on the combination of PAS and studies on the genesis of PAS glycosuria.—«Okayama igakkai zasshi», 1959, v. 71, p. 943—950.
- Sömi-Kovács T., Vöröz J.* Adatok a tüdő-aspergillosis folismeresehez es gyógykezeléséhez.—«Tuberkulózis.», 1974, v. 27, p. 237—240.
- Sosnowski W., Rozniecki I., Podoska M. e. a.* Poziom amidu kwasu nikotynowego u chorych na gruźlicę płuc leczonych hydrazyclem kwasu izonikotynowego i etionamiden.—«Gruźlica», 1970, v. 38, p. 1089—1095.
- Takase Z.* Influence of Kanamycin on the embryo, fetus and neonate through the mother.—«Asian med. J.», 1968, v. 11, p. 370—375.
- Ticholov K., Dobrev P.* Schwere hypoglykämische Erscheinungen bei tuberkulosekranken, mit Äthionamid behandelten Diabetikern.—«Tuberkulosezeitung», 1963, Bd 17, S. 439—446.
- Toh C.* Release of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and histamine from platelets by tissue extracts.—«J. Physiol.» (London), 1956, v. 133, p. 402—411.
- Vincenzo M., Russo C., Picone A.* La morfasiinamide per perfusione venosa nella terapia della tubercolosi polmonare.—«Rass. Pat. Appar. resp.», 1965, v. 15, p. 312—314.
- Viteau J., Toulet J., Plomteux G. e. a.* Application de la méthode de dépistage d'heratototoxicité medicamentuse a l'association isoniazide—rifampicine dans le traitement de la tuberculose.—«Sem. Hôp. Paris», 1974, v. 50, p. 1953—1959.
- Wilson T.* Capreomycin, ethambutal and rifampicin. Clinical experience in Manchester.—«Scand. J. resp. dis.», 1969, v. 50, Suppl. 69, p. 33—42.
- Wiman L., Johansson R., Tegner K.* Rifampicin and ethambutol in retreatment of chronic pulmonary tuberculosis.—«Scand. J. resp. dis.», 1973, v. 54, p. 255—263.
- Wisławska-Orławska B., Oniński T.* Haematological changes during intermittent treatment with rifampicin.—«Scand. J. resp. dis.», 1973, Suppl. 84, p. 94—97.
- Wood M.* Central nervous system complications during I. N. H. treatment of pulmonary tuberculosis.—«Brit. J. tubers.», 1955, v. 49, p. 20—29.
- Worledge S.* Correlation between the presence of rifampicin—dependent antibodies and the clinical data.—«Scand. J. resp. dis.», 1973, Suppl. 84, p. 125—128.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава I. Вопросы классификации, морфологии и патогенеза побочных реакций	5
Классификация побочных реакций (Э. С. Степанян)	5
Морфологические проявления и патогенез побочных реакций (О. А. Уварова)	12
Глава II. Лабораторные методы диагностики побочных реакций и их клиническая ценность	30
Внутрикожные пробы с противотуберкулезными препаратами (Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян)	30
Серологические реакции и биохимические тесты (И. С. Присс, А. И. Ковязина, Э. С. Степанян)	35
Гемограмма (Н. А. Шмелев, А. И. Ковязина, Э. С. Степанян)	44
Глава III. Микрофлора толстого кишечника и обмен витаминов (М. А. Крашенинникова, Г. С. Клочкова, Э. С. Степанян)	62
Глава IV. Клинические проявления побочных реакций. Частота и сроки появления побочных реакций	106
Влияние противотуберкулезных препаратов на кожу и слизистые оболочки (Э. С. Степанян)	117
Влияние противотуберкулезных препаратов на нервную и эндокринную системы (Э. С. Степанян, Л. Н. Шабалова)	122
Влияние противотуберкулезных препаратов на печень (В. П. Колосовская, И. С. Присс, Э. С. Степанян)	139
Влияние противотуберкулезных препаратов на почки. (Г. О. Каминская, Э. С. Степанян)	150
Влияние противотуберкулезных препаратов на систему органов дыхания (Э. С. Степанян)	167
Влияние противотуберкулезных препаратов на сердечно-сосудистую систему (Э. С. Степанян)	176
Тератогенное и канцерогенное влияние противотуберкулезных препаратов (Э. С. Степанян)	180
Глава V. Методы профилактики и устранения побочных реакций (Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян)	186
Методы профилактики побочных реакций	186
Краткая характеристика противотуберкулезных препаратов и методы устранения их побочного действия	191
Применение менее токсичных гомологов противотуберкулезных препаратов	218
	279

Применение комплексных противотуберкулезных препаратов	230
Применение таблеток с защитным покрытием	233
Изменение способа и путей введения лекарств	235
Витамины при химиотерапии туберкулеза и их комплексные соединения с противотуберкулезными препаратами	244
Прочие методы устранения побочного действия противотуберкулезных препаратов	256
Терапевтические мероприятия при анафилактическом шоке	261
Заключение	263
Литература	265

ИБ № 802

ШМЕЛЕВ НИКОЛАИ АНДРЕЕВИЧ, СТЕПАНЯН ЭМИЛЬ СТЕПАНОВИЧ
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Редактор *Н. М. Грачева* Корректор *Т. В. Ульянова*
 Техни. редактор *Н. И. Людковская* Переплет художника *Ф. К. Мороз*

Сдано в набор 22/XII 1976 г. Подписано к печати 2/III 1977 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. печ. л. 8,75 (условных 14,70 л.) 15,65 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2.
 Тираж 5000 экз. Т-01350. МН-74. Цена 1 р. 82 к.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8.
 Заказ 10427. Типография изд. «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.

1 р. 82 к.

Медицина·1977