

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТУБЕРКУЛЕЗА

На правах рукописи

ГЕЛЬБЕРГ ИЛЬЯ САМУИЛОВИЧ

УДК 616.24-002.5-08:615.356

**НАРУШЕНИЯ ВИТАМИННОГО БАЛАНСА
И ИХ КОРРЕКЦИЯ
ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА**

(клинико-экспериментальное исследование)

14.00.26 — фтизиатрия

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 1986

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте (ректор — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки БССР Д. А. МАСЛАКОВ).

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
БОГДАНОВ Ниаз Гарифович

доктор медицинских наук
РАЗУМОВСКАЯ Валентина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор
СОЛОВЬЕВА Анна Сергеевна

Ведущее учреждение — Литовский научно-исследовательский институт туберкулеза.

Защита диссертации состоится «.....».....198.....г.
в..... час.....мин. на заседании специализированного
Совета (Д-074.29.01) при Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза МЗ СССР (107564, Москва, Яузская аллея, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «.....».....198 г.

**Ученый секретарь
специализированного Совета
доктор медицинских наук
профессор**

В. А. ФИРСОВА

Актуальность проблемы. В нашей стране достигнуты большие успехи в борьбе с туберкулезом. Они объясняются огромными социальными завоеваниями, проведением организационных и профилактических противотуберкулезных мероприятий, повышением эффективности лечения больных туберкулезом, в первую очередь за счет химиотерапии. /А.Е.Рабухин, 1974; Н.С.Пилипчук, 1975; А.Г.Хоменко и соавт., 1980; 1981 и др./. В то же время результаты лечения в значительной степени зависят от состояния организма, его иммунобиологической реактивности, течения обменных процессов /М.М.Авербах и соавт., 1976; А.Г.Хоменко и соавт., 1981 и др./.

Среди нарушений метаболизма, возникающих при туберкулезе, значительное место занимают нарушения обмена витаминов /Ю.М.Островский, 1958; Ф.А.Кручакова, 1968; В.Д.Гольдштейн, 1971; М.П.Кирпичев и соавт., 1977, 1979; Ф.А.Ходжиева, 1982 и др./, которые часто не ликвидируются в процессе химиотерапии /В.Д.Гольдштейн, 1972; Н.А.Шмелев, Э.С.Степанян, 1977; А.А.Диковицкий, 1980; Г.Байрамалиев, 1982; А.С.Соловьева и соавт., 1982; *Brouet, Marche*, 1964; *Vate*, 1974 и др./.

Глюкокортикоиды, довольно широко применяемые на фоне химиотерапии у больных туберкулезом, в свою очередь влияют на обеспеченность витаминами /М.И.Смирнов, 1966; В.Н.Тоцкий, 1974; В.В.Виноградов и соавт., 1976; *Макашига*, 1970 и др./.

Витамины, которые назначаются больным туберкулезом в фармакологических дозах, также по разному действуют на обеспеченность другими витаминами.

Все это приводит к разнообразным сложным изменениям в обмене витаминов у больных туберкулезом легких при комплексной антибактериальной и патогенетической терапии. В этих условиях не-

сбалансированное назначение витаминов может вызвать дополнительные трудности в усвоении и реализации ожидаемого действия каждого из них. Однако, широкое применение витаминов при лечении больных туберкулезом часто является эмпирическим и мало обоснованным.

Нарушения витаминного баланса при туберкулезе в процессе проводимого в настоящее время комплексного лечения изучены недостаточно. Имеются противоречия в результатах исследований о степени нарушения обеспеченности тиамином, рибофлавином и аскорбиновой кислотой (АК), значении характера процесса в развитии дефицита и дисбаланса. По разному оценивается влияние на обмен этих витаминов химиотерапии на различных ее этапах. Почти ничего не известно об изменениях витаминной обеспеченности при комбинированном применении антибактериальных препаратов и глюкокортикоидов. Не решенной остается задача рациональной коррекции поливитаминной недостаточности, для чего необходимо сочетанное применение витаминов. В то же время практически не изучены межвитаминные взаимоотношения при химиотерапии туберкулеза и, в первую очередь, влияние фармакологических доз вводимых витаминов на баланс других витаминов. Не решен вопрос об оптимальных дозах АК, рибофлавина и тиаминна для устранения их дефицита. Изучение указанных вопросов необходимо для разработки рациональных методик комплексного применения витаминов в терапии туберкулеза, рекомендаций по оптимальным их сочетаниям.

Цель и задачи исследования. Исходя из изложенного, целью настоящей работы явилось комплексное изучение нарушений витаминного баланса и путей его коррекции при туберкулезе, его антибактериальной и патогенетической терапии, обоснование рациональной методики витаминотерапии больных туберкулезом с учетом межвитаминных взаимоотношений.

Задачи исследования: I. Изучить характер обеспеченности тиамином, рибофлавином и АК у больных туберкулезом легких в зависимости от формы, фазы и распространенности процесса.

2. Изучить в клинических условиях влияние на обеспеченность указанными витаминами химиотерапии на различных ее этапах.

3. Изучить изменения в обеспеченности тиамином, рибофлавином и АК у больных туберкулезом легких при химиотерапии в сочетании с глюкокортикоидами.

4. Изучить в эксперименте изменения витаминной обеспеченности при туберкулезе как до лечения, так и в условиях антибактериальной и гормональной терапии.

5. Определить дозы АК, рибофлавина и тиамин, способные значительно улучшить обеспеченность организма этими витаминами у больных туберкулезом в процессе лечения.

6. Выявить характер влияния, оказываемого введением витаминов группы В /тиамин, рибофлавин, витамина В₆, ниацин, пантотеновой, пангамовой кислот, биотин/ и витамина С на обеспеченность тиамином, рибофлавином и АК у больных легочным туберкулезом и в эксперименте на животных.

7. На основании полученных результатов разработать рекомендации по рациональному комплексному применению витаминов в терапии больных туберкулезом и изучить их эффективность в клинике.

Научная новизна работы. На основании комплексного подхода к изучению обмена и взаимодействия витаминов при туберкулезе разработана методика рациональной витаминотерапии с использованием новых, не изученных ранее положений.

Установлено, что рациональная витаминотерапия больных туберкулезом не может осуществляться без учета взаимодействий между витаминами с целью преодоления возникающего антагонизма и

использования синергизма.

Выявлено, что наиболее выраженный дефицит и дисбаланс витаминов возникает на начальном этапе химиотерапии, что требует проведения наиболее интенсивной витаминотерапии именно в данном периоде лечения. Установлена необходимость, наряду с восполнением дефицита, коррекции таких нарушений обмена витаминов как ухудшение их утилизации и образования биологически активных, в частности, коферментных форм; впервые обосновано назначение с этой целью ряда витаминов, обладающих синергическим эффектом.

Впервые изучено действие широко применяемых на фоне химиотерапии туберкулеза глюкокортикоидов на обеспеченность АК, рибофлавином и тиаминном. Установлено значительное усугубление дефицита АК и в меньшей степени тиамина, определены пути коррекции выявленных нарушений.

Изучение межвитаминных взаимодействий при назначении витаминов в условиях химиотерапии туберкулеза позволило выявить ряд новых фактов и использовать полученные результаты при построении рациональной витаминотерапии больных туберкулезом. Впервые установлено значение витамина B_{15} для повышения ассимиляции организмом АК, рибофлавина и тиамина; пантотената кальция - для улучшения обеспеченности этими же витаминами. Обнаружено, что биотин при химиотерапии туберкулеза обладает антагонистическим эффектом в отношении АК и рибофлавина. Выявлено, что между тиаминном с одной стороны, витамином B_6 и ниацином - с другой, существуют в условиях химиотерапии туберкулеза конкурентные взаимоотношения. Впервые показано, что усугубление дефицита тиамина при назначении глюкокортикоидов корректируется применением АК, благодаря ее оберегающему в отношении тиамина действию. Впервые выявлен и ряд других взаимодействий витаминов при лечении туберкулеза.

На основании изучения показателей обеспеченности АК при постепенно повышающихся дозах вводимого витамина С, сделаны выводы о корректирующих его дозировках. Обнаружено нарушение утилизации рибофлавина, назначаемого больным туберкулезом в условиях химиотерапии и выявлены пути коррекции. Разработана тактика лечения с использованием комплекса витаминов, предложенного для клинического применения при химиотерапии туберкулеза, доказана его эффективность, а также утилизирующий эффект в отношении рибофлавина.

Практическая ценность работы. Определены дозы АК, рибофлавина и тиамин, в которых эти витамины целесообразно применять у больных туберкулезом при антибактериальной, а АК - и при гормональной терапии. Даны рекомендации по их назначению как в начальном периоде лечения, так и в дальнейшем. Определены пути коррекции нарушений метаболизма АК, тиамин и рибофлавина, улучшения обеспеченности тиамин при гормональной терапии туберкулеза, рационального применения ряда витаминов: В₁, В₂, пантотеновой кислоты, В₆, ниацина, В₁₅, АК с учетом их взаимодействия. Разработано несколько вариантов витаминотерапии для дифференцированного применения в зависимости от характера туберкулезного процесса и этапа лечения, показана клиническая эффективность витаминного комплекса у больных туберкулезом легких.

Внедрение результатов исследования в практику. По результатам исследований подготовлены и изданы методические рекомендации "Отдельные методы патогенетического лечения больных туберкулезом легких", раздел "Витаминотерапия", утвержденные МЗ БССР, выпущено 5 информационных писем, получены удостоверения на 5 рационализаторских предложений. Рекомендованная методика комплексного применения витаминов в терапии больных туберкулезом легких используется в Гомельском,

Гродненском и Брестском областных противотуберкулезных диспансерах, других противотуберкулезных учреждениях.

А п р о б а ц и я р а б о т ы. Материалы диссертации доложены: на Юбилейной конференции Бел.НИИ туберкулеза /Минск, 1969/; на 4-й биохимической конференции республик Прибалтики и БССР /Вильнюс, 1970/; на 2-м Всесоюзном симпозиуме по тиамину /Гродно, 1972/; на 18-м съезде Польского фтизиопневмологического общества /ПНР, Белосток, 1973/; на 3-м Всесоюзном биохимическом съезде /Рига, 1974/; на 3-м Гродненском симпозиуме "Межвитаминные взаимоотношения" /Гродно, 1975/; на 9-й научной сессии Гродненского мединститута /Гродно, 1978/; на 9-м Всесоюзном съезде фтизиатров /Кишинев, 1979/; на расширенном пленуме Правления Белорусского общества фтизиатров /Могилев, 1979/; на заседаниях Гродненского и Брестского областных обществ фтизиатров /Гродно, Брест, 1983/; на совместном заседании кафедр Гродненского мединститута /Гродно, 1983/; на Пленуме Всесоюзной проблемной комиссии "Проблемы витаминологии" /Самарканд, 1985/.

П у б л и к а ц и и: По теме диссертации опубликовано 26 научных работ и 2 сланы в печать.

С т р у к т у р а и **о б ъ е м** д и с с е р т а ц и и. Работа состоит из введения, обзора литературы, семи глав собственных исследований, заключения, выводов и указателя литературы. Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста, 66 страниц занимает библиографический указатель, состоящий из 554 источников /355 - в отечественной, 199 - в иностранной литературе/. Работа иллюстрирована 99 таблицами, 19 рисунками и фотографиями рентгенограмм.

Х а р а к т е р и с т и к а м а т е р и а л а и м е т о д ы и с с л е д о в а н и й. Обследовано 998 больных раз-

личными формами туберкулеза легких и 35 здоровых людей, находившихся на обследовании в стационаре Гродненского областного противотуберкулезного диспансера. В ряде случаев один и тот же больной входил в различные группы, а также обследовался в динамике до начала лечения и в процессе его, в общем же количестве учитывался как один человек.

Все больные разделены на 5 больших групп.

У 330 больных I группы определялись показатели обеспеченности АК /109 человек/, рибофлавином /130 человек/ и тиамином /91 человек/ в зависимости от характера туберкулезного процесса, его клинической формы, фазы, распространенности.

Обеспеченность этими же витаминами на различных этапах химиотерапии от I недели до 12 месяцев изучена у 506 больных: у 159 - АК, у 250 - рибофлавином, у 97 - тиамином. Всем больным проводилась комбинированная химиотерапия в соответствии с методическими указаниями.

Результаты лечения в отдельных группах определялись на момент обследования больных. В целом частота прекращения бактериовыделения у больных, которые находились на стационарном лечении 2 месяца и более, составила 85,7%, а 4 и более месяца - 96,2%. Показатель заживления полостей распада у больных, лечившихся в стационаре свыше 4 месяцев, составил в среднем 66,2%, в том числе у впервые выявленных - 85,7%, при хронических деструктивных формах туберкулеза - 15%.

В следующей группе больных, состоявшей из 129 человек, изучалось влияние глюкокортикоидов на фоне химиотерапии на обеспеченность АК /71 человек/, рибофлавином /22/ и тиамином /36/.

Преднизолон назначался перорально по схеме: в течение трех недель в дозе 20 мг в сутки с последующим ее снижением и отменой через

месяц.

У 398 больных изучалось влияние витаминов группы В и витамина С на обеспеченность АК, рибофлавином и тиаминем на фоне химиотерапии. Назначались следующие дозы витаминов: тиамин-хлорид - 50 мг (5% раствор по 1,0), витамин В₆ - 50 мг (5% раствор - 1,0) - внутримышечно; пантотенат кальция - по 200 мг в сутки (по 100 мг х 2), рибофлавин - 5 мг в сутки однократно, никотиновая кислота - 150 мг (по 50 мг х 3), биотин - 1 мг однократно, пангамат кальция - 150 мг (50 мг х 3), АК - 300 мг в сутки однократно - перорально.

Изучение возможностей коррекции развивающейся витаминной недостаточности проводилась у 323 больных путем назначения различных доз АК (84 больных), рибофлавина (87), тиамина (51), а также разработанного на основании полученных результатов витаминного комплекса (63). У 38 больных изучено влияние витаминного комплекса на обеспеченность рибофлавином.

Экспериментальная часть работы выполнена на 233 морских свинках массой 400-600 г, интактных и зараженных микобактериями туберкулеза (штамм бычьего вида "Равенел" в дозе 0,0001 мг подкожно, достаточной для развития у животных генерализованного туберкулеза (С.И. Гельберг, 1954 и др.). Изучалось влияние на обеспеченность организма морских свинок АК, рибофлавином и тиаминем туберкулезного процесса, комбинированной химиотерапии, а также глюкокортикоидов и указанных выше витаминов на фоне химиотерапии. Лекарственные средства вводились животным 1 раз в сутки в течение 2 месяцев: стрептомицин подкожно, остальные в виде взвеси в 0,5 мл физиологического раствора перорально. Доза стрептомицина составляла 10 тыс.ед., изониазид - 5 мг, ПАСК - 100 мг, преднизолон - 0,2 мг, АК - 4 мг, пантотената кальция - 1 мг, витамина

V_6 - 0,5 мг, биотина - 10 мкг, никотиновой кислоты - 1 мг, пангамата кальция - 1 мг. Указанные дозы эквивалентны применяемым в клинике.

Для суждения об обеспеченности организма больных витамином С определялось выделение общей АК, а также суммы ее окисленных форм - дегидроаскорбиновой (ДАК) и дикетогулоновой (ДГК) кислот с суточной мочой и содержание их в плазме крови. Подсчитывалось процентное содержание окисленных форм по отношению к общей АК. Обеспеченность витамином V_2 определялась по выделению рибофлавина с мочой за сутки, суточной экскреции после однократного приема 20 мг рибофлавина, содержанию общего рибофлавина в крови, а также в тканях скелетной мышцы и легкого, полученных во время операции резекции легкого. Об обеспеченности витамином V_1 судили по выделению тиамин с мочой за сутки, содержанию свободного, общего тиамин и кокарбоксылазы, т.е. тиаминдифосфата (ТДФ) в крови.

Об обеспеченности организма морских свинок витамином С судили по содержанию в тканях общей АК и ее окисленных форм; витамином V_2 - по уровню в тканях свободного, общего рибофлавина и суммы коферментных его форм - флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавинмононуклеотида (ФМН), витамином V_1 - по содержанию в тканях общего тиамин.

Определение рибофлавина в моче, тиамин в моче и крови больных, а также в тканях животных производилось флуорометрическим методом в модификации Г.Д.Елисеевой (1953). Содержание рибофлавина в крови и тканях определялось флуорометрически по Лоури, в модификации Б.М.Брагинского (1956). Для определения содержания АК в моче, крови и тканях использовался метод А.Н.Улимова (1951), основанный на взаимодействии 2,4 - динитрофенилгидразина с ДАК и ДГК.

Эффективность лечения больных, получавших химиотерапию в сочетании с комплексом витаминов, и контрольной группы, в которой витамины назначались по усмотрению лечащих врачей, определялась по скорости ликвидации проявлений интоксикации, нормализации картины крови, рентгенологической динамике в начальном периоде лечения. К моменту выписки определялись частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, длительность пребывания больного в стационаре. Все полученные данные подвергались статистической обработке.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у здоровых людей, находившихся на обследовании в туберкулезном стационаре и получавших с пищей около 100 мг витамина С (без учета потерь при кулинарной обработке) и 100 мг при витаминизации третьих блюд (всего около 200 мг), выделение общей АК с суточной мочой составило в среднем $31,0 \pm 1,0$ мг, содержание ее в крови - $8,3 \pm 0,4$ мг/л, окисленных форм (ДАК+ДГК) - соответственно $5,8 \pm 0,6$ мг/л и $1,5 \pm 0,09$ мг/л, что составляет $18,6 \pm 1,8\%$ и $18,1 \pm 3,2\%$ к общей АК. Суточное выделение рибофлавина с мочой составило 838 ± 18 мкг, выделение за сутки после однократной нагрузки 20 мг рибофлавина - $13,91 \pm 0,49$ мг, (69,5% от принятого), содержание общего рибофлавина в крови - $93 \pm 3,5$ мкг/л. Выделение тиамина с суточной мочой равнялось 290 ± 25 мкг, содержание свободного тиамина в крови - $11,2 \pm 3,8$ мкг/л, общего тиамина - $103,4 \pm 8$ мкг/л, кокарбоксылазы (ТДФ) - $132,6 \pm 11$ мкг/л. Все указанные показатели существенно не отличаются от приводимых в литературе в качестве нормальных (М.Н.Алиева, 1967; Е.С.Киселева, 1967; М.А.Лис, 1968; В.П.Водоевич, 1970; В.Д.Гольдштейн и соавт., 1971; И.И.Матусис, 1974; И.В.Кива и соавт., 1978; Pönka, Kivacik, 1983 и др.), свидетельствуют о хорошей обеспеченности витаминами орга-

низма и могут быть использованы в качестве контроля.

В то же время при активном туберкулезе легких возникает недостаточность всех трех витаминов, которая зависит от характера туберкулезного процесса - его клинической формы, фазы, распространенности.

Результаты обследования больных приведены в таблице I. Как видно из таблицы, содержание общей АК в крови у больных туберкулезом легких достоверно ниже чем у здоровых. Одновременно повышен уровень окисленных форм, что указывает на нарушение восстановления витамина С, в то время как биологической активностью обладает именно восстановленная АК. В целом дефицит витамина С выявлен у 72 из 80, т.е. у 90% обследованных больных, получавших около 200 мг витамина С в сутки.

Степень дефицита АК мало зависит от клинической формы туберкулеза легких. У больных с ограниченным процессом в фазе распада дефицит витамина С выражен несколько больше чем в фазе инфильтрации. При распространенном туберкулезе недостаточность АК усугубляется.

В эксперименте, у морских свинок, в организме которых как и у человека не происходит биосинтез витамина С, содержание АК в органах зараженных животных значительно ниже, чем у интактных.

У больных туберкулезом легких, в отличие от здоровых, постоянно прослеживается несоответствие между высокой мочевой экскрецией АК (на уровне здоровых или выше) и низким содержанием ее в крови. Данный факт, не нашедший четкого отражения в литературе, свидетельствует об ухудшении утилизации АК в организме, что подтверждается и данными, полученными в эксперименте. Наличие дефицита и нарушение утилизации способствуют ухудшению использования АК в метаболических процессах.

Таблица I

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ АС «РИБОФЛАВИНОВОЙ КИСЛОТЫ» (АК), РИБОФЛАВИНОМ И ТИАМИНОМ
У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ,
ЭТАПА И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРОЦЕССА.

№ п/п	Наименование показателя	Здоровые	Клиническая форма туберкулеза				Ограниченный процесс		Распростра- ненный процесс	
			Очаговая	Туберкулома	Инфильтра- тивные	Диссемини- рованные	Фаза ин- фильтрации	Фаза рас- пада		
1. Выделение АК с суточной мочой /в мг/										
	Общая АК	31,1±1,0	30,1±1,4	28,3±3,3	29,6±1,04	29,3±2,8	29,0±1,4	30,0±1,3	32,1±2,4	32,7±1,9
	ДАК+ДГК	5,8±0,6	8,0±0,48	4,7±0,74	7,0±0,4	7,3±0,8	6,7±0,8	7,5±0,46	7,3±0,5	8,3±0,9
	% к общей АК	18,6±1,8	26,7±1,5	16,6±2,1	23,6±1,3	24,9±2,2	23,1±2,5	25±1,6	22,8±1,4	25,4±1,8
2. Содержание АК в крови /в мг/л/										
	Общая АК	8,3±0,4	5,3±0,4	5,7±0,77	5,3±0,3	5,5±0,77	5,0±0,3	6,1±0,4	5,3±0,2	4,3±0,28
	ДАК+ДГК	1,5±0,3	1,6±0,17	1,2±0,3	1,5±0,2	1,7±0,22	1,3±0,26	1,6±0,2	1,6±0,5	1,3±0,19
	% к общей АК	18,1±3,2	30,2±2,5	21,1±4,2	28,3±2,7	26,3±3,8	26,0±3,0	26,2±2,9	30,2±2,1	30,2±3,3
3. Выделение рибофлавина с мочой /в мкг/										
		838±18	457±35	474±27	351±27	368±54	272±32	413±28	382±29	314±28
4. Содержание общего рибо- флавина в крови /в мкг/л/										
		93±3,5	59±5,4	65±4,0	57±3,7	57±6,6	48±5,3	59±4,0	53±3,0	49±3,1
5. Выделение тиамина с мочой /в мкг/										
		290±25	216±17	233±34	196±19	168±11	166±11	236±15	168±12	154±11
6. Содержание тиамина в крови /в мкг/л/										
	Свободный тиамин	11,2±3,8	12,1±1,9	8,6±1,3	12,5±1,5	7,7±1,9	12,9±2,6	12,6±1,6	12,3±1,5	6,8±1,0
	Общий тиамин	103,4±8,0	104,4±8,6	91,8±7,7	77,5±7,2	62,4±6,2	64,0±6,2	95,6±9,0	74,7±5,3	48±3,3
	Тиаминадифосфат	132,7±11,0	127,1±12	116,6±13,8	92,7±9,7	77,2±8,6	68,4±5,5	115,4±11	93,5±7	57,1±3

• - различие со здоровыми достоверно

Таким образом, при туберкулезе возникает выраженный дефицит и дисбаланс АК, в развитии которых важное значение имеют нарушение ее утилизации и восстановления из окисленных форм.

При всех клинических формах активного туберкулеза легких отмечается дефицит рибофлавина. Его выделение с суточной мочой, содержание в крови, а также суточная экскреция после однократного приема 20 мг рибофлавина, достоверно ниже чем у здоровых людей. В целом та или иная степень недостаточности рибофлавина выявлена у 95% обследованных больных. Резкое снижение показателей обеспеченности практически отсутствовало при очаговом туберкулезе и туберкуломах, оно чаще наблюдалось при инфильтративном и диссеминированном туберкулезе и более чем у половины больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. Не выявлено существенных различий в обеспеченности рибофлавином при наличии фазы инфильтрации и фазы распада. При распространенных процессах в легких его недостаточность выражена больше, чем при ограниченных.

Происходит также нарушение образования коферментных форм рибофлавина — ФАД и ФМН, о чем, в частности, свидетельствуют результаты эксперимента, подтверждающие в целом данные, полученные при обследовании больных. У зараженных морских свинок уменьшается содержание в тканях всех форм рибофлавина, причем в большей мере — коферментных. Так, в печени уровень свободного рибофлавина уменьшился в 2,1 раза, общего — в 5,2, а ФАД+ФМН — в 10,2 раза; в почке соответственно — в 1,6, 2,8, и 3,6 раза.

Таким образом, активный туберкулезный процесс приводит к развитию недостаточности рибофлавина почти у всех больных. Степень ее зависит от клинической формы и распространенности, тяжести процесса.

У больных туберкулезом легких нарушается также обеспеченность

организма тиамином. Степень тиаминовой недостаточности зависит прежде всего от клинической формы туберкулеза. Так, при туберкулемах показатели обеспеченности тиамином существенно не отличаются от таковых у здоровых людей. При очаговом туберкулезе только суточная экскреция тиаминана ниже, чем у здоровых. В то же время у больных с инфильтративным, диссеминированным и фибринозно-кавернозным туберкулезом легких, выделение тиаминана с мочой, уровень общего тиаминана и, особенно, ТДФ в крови значительно снижены. Из общего числа обследованных (91 человек), обеспеченность тиамином оказалась нарушенной у 77, что составляет 84,6%. У больных с туберкулезом легких ограниченной протяженности в фазе инфильтрации отмечаются незначительные нарушения обеспеченности, при деструктивных процессах дефицит выражен больше. При распространенном туберкулезе дефицит тиаминана нарастает, его выделение и содержание в крови значительно уменьшаются у всех больных. В возникновении недостаточности витамина В₁ немаловажное значение имеет нарушение фосфорилирования тиаминана и образования ТДФ, особенно при распространенном и деструктивном туберкулезе. Клинические данные подтверждены и в эксперименте. У зараженных морских свинок содержание общего тиаминана в тканях ниже, чем у интактных.

Таким образом, у больных туберкулезом легких наблюдается дефицит и дисбаланс тиаминана, степень которого зависит не только от клинической формы, но и от фазы и распространенности процесса.

В таблице 2 приведены данные о влиянии комбинированной химиотерапии на обеспеченность АК, рибофлавином и тиамином.

Как видно из таблицы, у больных туберкулезом легких в течение первого месяца химиотерапии происходит увеличение выделения АК с мочой, к концу месяца в среднем на 61%. Содержание же общей АК в крови при этом снижается. Таким образом, в начальном перио-

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ (АК),
РИБОФЛАВИНОМ И ТИАМИНОМ.

№ пп	Наименование показателя	Здоровые	Сроки обследования больных							
			До лечения	! I неделя	! 2 недели	! I месяц	! 2 месяца	! 3 месяца	! 4-5 месяцев	! 6 и более
1. Выделение АК с суточной мочой /в мг/										
	Общая АК	31,1±1,0	30,3±1,6	40,6±2,9*	43,6±0,95*	48,8±0,6*	40,1±2,5*	40,1±3,6*	36,5±4,5	45,6±3,8*
	ДАК+ДГК	5,8±0,6	7,1±0,45	7,8±1,5	8,7±0,3*	9,8±0,45*	10,3±0,9	8,1±0,8	8,1±1,1	10,8±1,8
	% к общей АК	18,6±1,8	23,4±2,5	19,2±1,8	19,9±2,5	20,1±0,9	25,7±2,5	20,2±2,8	22,2±2,7	23,7±4,1
2. Содержание АК в крови /в мг/л/										
	Общая АК	8,3±0,4	5,0±0,36	3,4±0,4*	4,3±0,1	6,7±1,4	6,0±0,7	5,2±0,5	6,8±2,4	
	ДАК+ДГК	1,5±0,3	1,8±0,18	0,8±0,16*	1,9±0,15	0,5±0,1*	0,8±0,2*	0,8±0,14*	0,9±0,16	
	% к общей АК	18,1±3,2	36,0±3,4	23,5±2,7*	14,2±2,2*	7,5±1,4*	13,3±3,0*	15,4±1,5*	13,0±2,4*	
3. Выделение рибофлавина с суточной мочой /в мкг/										
		838±18	365±39	420±35	354±29	444±37	488±37*	532±56*	482±29*	447±43
4. Содержание общего рибофлавина в крови /в мкг/л/										
		93±3,5	71±6,1	49±4,5*	40±4,0*	56±4,5*	41±2,9*	51±5,2*	49±4,8	47,5±3,1
5. Выделение тиамина с суточной мочой /в мкг/										
		290±25	174±7,6	232±18*	241±21*	256±27*	255±20*	295±28*	303±14*	202±31
6. Содержание тиамина в крови /в мкг/л/										
	Свободный тиамин	11,2±3,8	15,4±2			10,4±1,8	10,3±1,7	9,9±1,4*	9,2±2,1*	7,8±1,8*
	Общий тиамин	103,4±8	86,8±4,3			81,8±7,2	83±4,6	92±8,6	93,8±6,4	85,9±9,6
	Тиаминдифосфат	132,7±11	111,0±5,8			104±10,0	107,8±5	115,7±12	119,2±8,5	108,4±12

Различия в показателе до лечения достоверно

де химиотерапии исходный дефицит АК усугубляется, утилизация поступающего в организм витамина С ухудшается. В эксперименте у здоровых морских свинок при введении антибактериальных препаратов содержание витамина С в органах снижается, у зараженных и леченных животных оно также остается низким.

При продолжении лечения в течение 6 месяцев и более дальнейшего нарастания дефицита АК не происходит, однако и нормализация обеспеченности его не наступает. В целом у больных, находившихся на длительной химиотерапии, недостаточность АК наблюдалась в 78,8%.

Состояние обеспеченности АК изучено также в зависимости от эффективности химиотерапии у 38 больных. Из них у 25 человек (I группа) к моменту обследования получены благоприятные результаты, включая прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада, у 13 больных (II группа) - эффективность лечения была низкой. Выделение витамина С в обеих группах оказалось одинаковым: $39,7 \pm 2,6$ и $36,0 \pm 3,4$ мг в сутки ($P > 0,1$), уровень общей АК в крови у больных при неэффективном лечении заметно ниже: $4,7 \pm 0,55$ мг/л против $6,4 \pm 0,53$ мг/л ($P < 0,05$), т.е. дефицит АК у них более выражен.

На протяжении первого месяца химиотерапии увеличение выделения рибофлавина с мочой недостоверно, содержание же общего рибофлавина в крови снижается. При дальнейшем лечении показатели обеспеченности рибофлавином остаются существенно ниже, чем у здоровых. Экскреция рибофлавина через 2-4 месяца увеличивается при сохраняющемся низком содержании в крови, что позволяет думать и об ухудшении его утилизации. В целом нарушение обеспеченности рибофлавином имело место у 91,3% больных.

В эксперименте у здоровых и зараженных морских свинок, ко-

Торым вводили антибактериальные препараты, отмечено снижение содержания рибофлавина в тканях, по сравнению с интактными. В большей мере снижается уровень коферментных форм витамина В₂ - ФАД и ФМН.

Обеспеченность рибофлавином в зависимости от эффективности лечения изучена у 63 больных. В группе из 36 человек с высокой результативностью лечения суточная экскреция рибофлавина равнялась 548 ± 34 мкг, выделение после однократной нагрузки 20 мг витамина В₂ - $8,2 \pm 0,48$ мг и содержание в крови - $54 \pm 3,1$ мкг/л, все это ниже, чем у здоровых ($P < 0,001$). При низкой эффективности лечения аналогичные показатели составили соответственно: 386 ± 33 мкг, $5,5 \pm 0,39$ мг, $44 \pm 2,9$ мкг/л, что заметно ниже, чем у больных предыдущей группы ($P < 0,001, < 0,05$), т.е. недостаточность рибофлавина более выражена при неэффективном лечении.

На начальном этапе химиотерапии выделение тиаминизма из организма нарастает при одновременном снижении содержания в крови общего тиаминизма и особенно кокарбокислазы. Так, если уровень свободного тиаминизма в крови уменьшился на 1,9%, общего- на 12,5%, то ТДФ- на 25,4%.

Под влиянием химиотерапии повышается частота высокого выделения тиаминизма при одновременном уменьшении числа больных с высоким уровнем в крови общего тиаминизма и ТДФ. Все это свидетельствует об усугублении имеющегося дефицита тиаминизма, ухудшении его фосфорилирования и образования тиаминдифосфата. При продолжении лечения в стационаре до 6 месяцев и более, дальнейшего нарастания дефицита витамина В₁ не происходит, отмечается даже некоторое улучшение обеспеченности тиаминизмом. Тем не менее ее нарушение в той или иной степени сохранилось у 74,6% больных. В эксперименте выявлено снижение уровня общего тиаминизма в тканях здоровых морских свинок, которым вводили туберкулостатические препараты. У зара-

женных и леченных животных содержание тиамин в тканях выше, чем у нелеченных, т.е. дефицит тиамин уменьшается.

Состояние обеспеченности тиамин в зависимости от результатов лечения изучено у 45 больных, из которых у 34 (I группа) эффективность химиотерапии оказалась высокой, у II (II группа) - расценена как низкая. Суточная экскреция тиамин в I группе составила 260 ± 13 мкг, различие со здоровыми недостоверно. Содержание общего тиамин в крови $88 \pm 3,0$ мкг/л, по отношению к здоровым - тенденция к снижению ($P < 0,1$), уровень ТДФ - $108 \pm 4,3$ мкг/л, что ниже, чем у здоровых ($P < 0,05$). При неэффективном лечении выделение тиамин с мочой оказалось равным 212 ± 26 мкг, уровень общего тиамин в крови - $76,0 \pm 5,5$ мкг/л, кокарбоксилазы - $93,0 \pm 6,9$ мкг/л. Все показатели ниже, чем у здоровых ($P < 0,05, < 0,01$), в содержании общего тиамин и кокарбоксилазы - тенденция к снижению ($P < 0,1$) по отношению к I группе. Таким образом, при неэффективной терапии наблюдается более значительный дефицит тиамин, чем при эффективной.

Как следует из изложенного, под влиянием химиотерапии возникают однотипные изменения обеспеченности организма изученными витаминами. В начальном периоде лечения, когда проявления специфической интоксикации еще не ликвидированы и одновременно имеет место негативный эффект химиопрепаратов, исходный дефицит и дисбаланс всех трех витаминов усугубляется. На последующих этапах длительной химиотерапии дальнейшего ухудшения обеспеченности не происходит, однако нормализация витаминного баланса не наступает. Дефицит витаминов более выражен у больных при неэффективном лечении, чем при эффективном. В патогенезе витаминной недостаточности при химиотерапии туберкулеза важное значение имеет нарушение образования биологически активных форм витаминов (восстанов-

ленная АК, ФАД и ФМН, ТД), а также ухудшение утилизации.

В таблице 3 приведены данные о действии глюкокортикоидов (преднизолон) на фоне химиотерапии на обеспеченность изучаемыми витаминами. В трех группах обследованных больных с различным количеством поступающего в организм витамина С наблюдалось постепенное снижение экскреции АК с мочой и содержания ее в крови. У больных с наличием исходного дефицита АК, при поступлении 100 и 200 мг витамина С в сутки, уровень общей АК в крови к концу месяца снизился в 1,8 - 2 раза и оказался в 3,2 раза ниже, чем у здоровых людей. При поступлении в организм 600 мг витамина С и хорошей исходной обеспеченности, содержание общей АК в крови также уменьшается вдвое и становится ниже, чем у здоровых ($P < 0,01$). В эксперименте установлено, что при введении преднизолон в сочетании с антибактериальными препаратами здоровым и зараженным морским свинкам, содержание АК в большинстве тканей оказывается ниже, чем у животных, которым вводили только противотуберкулезные препараты. Таким образом, назначение глюкокортикоидов заметно углубляет исходный дефицит АК и может привести к выраженному гиповитаминозу С. Полученные результаты свидетельствуют, по-видимому, о повышении потребности в витамине С. В частности, нарастание катаболических процессов в организме, при котором усилятся окислительные реакции, стимулируется глюконеогенез и др., требуют активного участия АК. В этих условиях поступление 600 мг витамина С в сутки (около 100 мг с пищей, 100 мг при ее витаминизации и 400 мг дополнительно) не приводит к нормализации обеспеченности и доза АК должна быть увеличена.

При изучении действия глюкокортикоидов на фоне химиотерапии на обеспеченность рибофлавином существенной динамики в его выделении и содержании общего рибофлавина в крови не обнаружено.

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ
АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ (АК), РИБОФЛАВИНОМ И ТИАМИНОМ.

№ п/п	Наименование показателя	Сроки исследования						
		Исходное	1-й день	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день	1-й день отмены
1.	Выделение АК с суточной мочой /в мг/							
	Общая АК	34,9±1,3	34,8±1,3	33,2±1,2	31,0±0,1	29,2±0,9	26,8±0,8	27,4±0,7
	ДАК+ДГК	7,5±0,4	8,0±0,5	8,6±0,5	6,7±0,5	6,4±0,4	5,5±0,3	5,4±0,2
	% к общей АК	21,6±1,4	22,9±1,1	26,0±1,2	21,6±1,2	21,8±0,3	20,5±1,3	
2.	Содержание общей АК в крови /в мг/л/							
	Общая АК	5,3±0,7					2,6±0,1	
	ДАК+ДГК	1,3±0,02					0,6±0,067	
	% к общей АК	24,5±2,3					23,0±2,1	
3.	Выделение рибофлавина с суточной мочой /в мкг/	497±61		509±70	572±79	573±79	562±78	
4.	Содержание общего рибофлавина в крови /в мкг/л/	57,5±3,4				52,5±4,4		
5.	Выделение тиамина с суточной мочой /в мкг/	340±	357±33	329±28	336±28	230±16	273±29	288±40
6.	Содержание тиамина в крови /в мкг/л/							
	Свободный тиамин	10,2±2,1					12,9±1,9	
	Общая тиамин	86,4±5,3					88,2±1,9	
	Тиаминадифосфат	106,5±6,8					106,2±6,0	

Примечание: ± - различие с исходным достоверно

Поступление аскорбиновой кислоты в организм около 200 мг в сутки

В результате приема преднизолона в сочетании с химиотерапией выделение тиамин с мочой у больных снижается, в то время как при назначении только химиопрепаратов имеет место повышение его экскреции. Содержание тиамин и ТДФ в крови существенно не меняется. В эксперименте у морских свинок, получавших антибактериальные препараты и преднизолон, содержание общего тиамин в органах оказалось ниже, чем у животных, которым вводились только химиопрепараты.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении потребности в тиамин, что может быть связано с активацией процессов, в которых принимают участие тиаминзависимые ферменты. С другой стороны, имеются данные об ухудшении под влиянием глюкокортикоидов всасывания тиамин и его фосфорилирования (С.А.Струмило и соавт, 1978; И.Лазаров, 1976 и др.).

При изучении межвитаминных взаимодействий выявлено благоприятное действие АК на обеспеченность тиамин. Ввиду этого изучено влияние АК на обмен тиамин в условиях применения химиопрепаратов и глюкокортикоидов. Установлено, что при дополнительном назначении большого количества витамина С, выделение тиамин, содержание в крови свободного, общего тиамин и ТДФ по сравнению с исходным не изменилось. В эксперименте у зараженных морских свинок, которым вводили химиопрепараты, преднизолон и АК, содержание общего тиамин в тканях оказалось достоверно выше, чем у аналогичной группы животных, не получавших витамина С. Таким образом, здесь четко выявляется сберегающее действие АК, что позволяет избежать дополнительного назначения тиамин больным туберкулезом, получающим глюкокортикоиды.

Таким образом, под влиянием комплексного лечения химиопрепаратами и глюкокортикоидами усугубляется недостаточность АК

и тиамина, в большей степени АК. Дополнительное назначение витамина С позволяет осуществить коррекцию дефицита как АК, так и тиамина.

Как уже отмечалось, вопросы взаимодействия витаминов при химиотерапии туберкулеза не изучены.

Под влиянием пантотената кальция у больных, получавших около 300 мг витамина С в сутки (100 мг с пищей и 200 мг при ее витаминизации) произошло снижение выделения АК с суточной мочой с $62,6 \pm 8,0$ мг до $42,7 \pm 6,6$ мг ($P = 0,05$), а также содержания общей АК в крови с $6,7 \pm 0,88$ мг/л до $5,7 \pm 0,55$ мг/л ($P < 0,05$, статистическая обработка проведена разностным методом). В эксперименте у здоровых и зараженных туберкулезом морских свинок, которым на фоне химиотерапии вводили пантотенат кальция, содержание АК в тканях повысилось. Полученные данные свидетельствуют о стимулирующем действии пантотената на утилизацию АК.

Исходная суточная экскреция рибофлавина у больных (21 человек), получавших химиотерапию и пантотенат кальция, составила 688 ± 60 мкг, через 7 дней 692 ± 72 мкг - различие отсутствует. В то же время в крови произошло увеличение содержания общего рибофлавина в 1,8 раза (с $46 \pm 6,8$ мкг/л до $82 \pm 6,7$ мкг/л, $P < 0,001$), в основном за счет больных с низким исходным его уровнем. В условиях эксперимента у зараженных морских свинок, которым вводился пантотенат кальция, уровень общего рибофлавина, а также процентное содержание коферментных форм оказалось выше, чем в контрольной группе. Полученные результаты могут быть обусловлены некоторым понижением потребности в рибофлавине под влиянием пантотеновой кислоты, ее "экономящим" (Ю.М.Островский и соавт., 1970 и др.) действием. Стимулирующее влияние пантотената на микрофлору кишечника может способствовать увеличению биосинтеза рибофлавина.

Улучшается фосфорилирование и утилизация рибофлавина.

Под влиянием пантотената кальция повысилось выделение тиамин с мочой (15 больных), в среднем с 302 ± 28 мкг до 363 ± 41 мкг ($P < 0,05$, разностный метод). Содержание всех форм тиамина в крови существенно не изменилось. В эксперименте у зараженных морских свинок введение пантотената способствовало снижению содержания тиамина в отдельных органах. По-видимому, под влиянием пантотената кальция усиливается участие тиамина в метаболических процессах, в частности, возможна активация пируватдегидрогеназного комплекса. Не исключена, однако, и конкуренция при фосфорилировании (А.Г.Мойсеенок, 1971 и др.).

В целом действие пантотеновой кислоты следует расценивать как благоприятное. Она обладает утилизирующим эффектом в отношении АК и рибофлавина, стимулирует участие тиамина в метаболических процессах. При назначении витамина B_6 18 больным, выделение общей АК снизилось у 14 из них в среднем с $43,3 \pm 3,1$ мг до $30,8 \pm 2,9$ мг ($P < 0,01$); в содержании общей АК в крови - тенденция к повышению (с $5,5 \pm 0,43$ мг/л до $6,8 \pm 0,58$ мг/л, $P < 0,1$), в основном при низком исходном уровне витамина С. У здоровых морских свинок, которым вводили антибактериальные препараты и витамин B_6 , содержание АК повышается в отдельных органах. Полученные данные свидетельствуют об определенном утилизирующем эффекте витамина B_6 в отношении АК.

Витамин B_6 существенно не влияет на выделение рибофлавина с мочой и уровень общего рибофлавина в крови (обследовано 20 больных). У зараженных морских свинок содержание общего рибофлавина и ФАД+ФМН выше в группе животных, которым вводился витамин B_6 . Таким образом, витамин B_6 в некоторой степени способствует повышению утилизации рибофлавина.

У больных, получавших витамин В₆ на фоне химиотерапии (26 человек), выделение тиамин с суточной мочой заметно увеличивается с 252 ± 13 мкг до 369 ± 25 мкг ($P < 0,001$). Одновременно снижается содержание тиаминдифосфата в крови. В эксперименте у зараженных морских свинок применение витамина В₆ вызвало снижение содержания общего тиамин в тканях. Полученные результаты свидетельствуют об ухудшении обеспеченности тиамин, связанном с конкуренцией между обоими витаминами, которая возможна на путях всасывания, протеидизации и выделения, а ферментов - за общий субстрат; усиливается также активность ферментов, расщепляющих ТДФ (Н.Ф.Леус, 1972; Ю.М.Островский и соавт., 1973 и др.). Учитывая это, оба витамина целесообразно назначать методом чередования: один день тиамин, другой - витамин В₆.

Таким образом, витамин В₆ в условиях химиотерапии туберкулеза оказывает благоприятное действие на обеспеченность организма АК и рибофлавином, с тиамин же выявлены конкурентные взаимоотношения.

При назначении больным ниацина на фоне химиотерапии, выделение общей АК увеличилось с $48,8 \pm 4,0$ мг до $80,2 \pm 5,2$ мг ($P < 0,001$). Содержание общей АК в крови также повысилось с $7,3 \pm 0,7$ мг/л до $10,4 \pm 0,86$ мг/л ($P < 0,02$). В условиях эксперимента введение никотиновой кислоты существенно не повлияло на содержание АК в тканях морских свинок. Увеличение экскреции АК и ее содержания в крови может свидетельствовать о некотором снижении потребности в витамине С, а также повышении восстановления АК из ДАК, в котором принимают участие никотинамидные коферменты (НАДФ.Н и НАД.Н₂). Однако не исключается и "изгоняющий" эффект ниацина (В.В.Горбачев, 1969 и др.). В клинике целесообразно сочетать назначение ниацина с факторами, повышающими утилизацию АК, напри-

мер, с пантотенатом кальция.

При назначении никотиновой кислоты выделение рибофлавина с суточной мочой у больных (18 человек) изменяется незначительно, содержание общего рибофлавина в крови повысилось с $42 \pm 4,2$ до $52 \pm 3,8$ мкг/л ($P < 0,05$, разностный метод). В эксперименте у зараженных морских свинок введение ниацина способствовало увеличению содержания витамина B_2 в органах. Таким образом, выявляется тенденция к нормализации содержания рибофлавина в крови и улучшении утилизации его тканями.

При приеме никотиновой кислоты на фоне химиотерапии выделение тиамин с мочой увеличилось у 20 из 24 обследованных больных в среднем с 202 ± 15 мкг до 320 ± 35 мкг ($P < 0,01$), содержание тиамин и ТДФ в крови не изменилось. В отдельных органах морских свинок содержание общего тиамин оказалось ниже у животных, которым вводилась никотиновая кислота. Подобный эффект может объясняться активизацией тиаминзависимых ферментов (Г.Н. Михальцевич, 1974; Э.С. Савченко и соавт., 1978 и др.). Однако вероятны и конкурентные взаимоотношения между обоими витаминами на различных уровнях (А.С. Закс и соавт., 1967; Ю.М. Островский и соавт., 1970 и др.). В обоих случаях требуется коррекция в виде назначения тиамин или ТДФ, причем более целесообразно назначать тиамин и ниацин путем чередования.

При назначении витамина B_{15} выделение АК уменьшилось у 10 больных из 14, в среднем с $57,0 \pm 4,8$ мг до $48,0 \pm 4,9$ мг ($P < 0,05$, разностный метод). В крови уровень общей АК увеличился с $8,1 \pm 0,9$ мг/л до $11,0 \pm 0,8$ мг/л ($P < 0,05$). В эксперименте отмечен более высокий уровень общей АК в тканях морских свинок, которым вводили пангамат кальция. Приведенные данные свидетельствуют об улучшении утилизации АК, а также об известном оберегающем действии

пангамата кальция.

У 19 обследованных больных исходная экскреция рибофлавина составила 643 ± 49 мкг в сутки, на 7-й день приема витамина B_{15} на фоне химиотерапии - 477 ± 47 мкг ($P < 0,05$). Содержание общего рибофлавина в крови также снизилось с $69 \pm 4,2$ мкг/л до $41,3 \pm 3,0$ мкг/л ($P < 0,001$). В тканях здоровых и зараженных морских свинок отмечено значительное повышение содержания рибофлавина у животных, получавших витамин B_{15} , главным образом за счет ФАД-ФМН. Таким образом, витамин B_{15} оказывает выраженный утилизирующий эффект в отношении рибофлавина, стимулирует образование его коферментных форм.

При назначении витамина B_{15} на фоне химиотерапии, выделение тиамин с мочой снизилось с 320 ± 16 мкг до 258 ± 14 мкг ($P < 0,01$), уменьшилось содержание в крови общего тиамин (с $114,8 \pm 10,8$ мкг/л до $80,2 \pm 7,9$ мкг/л, $P < 0,05$) при одновременном повышении уровня свободного тиамин (с $10,6 \pm 2,3$ мкг/л до $17,1 \pm 4,0$ мкг/л, $P < 0,05$). В тканях здоровых морских свинок содержание общего тиамин выше у получавших пангамат кальция. По-видимому, витамин B_{15} усиливает использование тиамин, что подтверждают и данные о повышении активности транскетолазы (М.А.Лис, 1971). Одновременно улучшается и его утилизация.

В целом обнаруживается заметный утилизирующий эффект пангамата кальция в отношении всех трех витаминов, особенно рибофлавина и АК. Стимулируется, по-видимому, и использование витаминов.

За период приема биотина суточная экскреция АК и содержание ее в крови больных (15 человек) существенно не изменились. В эксперименте получено снижение содержания АК в тканях морских свинок. Подобный эффект может быть связан с усилением расхода и повышением потребности в АК под влиянием биотина. Возможны, например, взаимодействия при окислении глюкозы и др. Необходимо отме-

тить, что повышение потребности в АК в условиях ее недостаточности у больных туберкулезом может привести к усугублению дефицита.

Исходное выделение рибофлавина с суточной мочой составило у больных (16 человек) 507 ± 48 мкг, на 7-й день приема биотина - 774 ± 87 мкг (увеличение на 42,6%, $P < 0,02$). Содержание общего рибофлавина в крови снизилось с $62 \pm 5,9$ мкг/л до $44 \pm 5,0$ мкг/л ($P < 0,05$). В эксперименте у морских свинок содержание общего рибофлавина и его коферментных форм снижается в отдельных органах. Таким образом, имеет место изгоняющий эффект биотина в отношении рибофлавина, что может вести к усугублению имеющегося дефицита.

У 14 больных, получавших комбинированную химиотерапию и биотин, обнаружено лишь некоторое снижение выделения тиамин. Содержание общего тиамин и тиаминдифосфата в крови больных, а также в тканях животных, изменяется незначительно. Таким образом, полученные сдвиги незначительны.

В целом действие биотина на баланс указанных витаминов при химиотерапии туберкулеза следует расценивать в большей мере как отрицательное. Отмечаются элементы антагонизма между ним и рибофлавином, возможно усиление дефицита АК.

При назначении рибофлавина на фоне химиотерапии (15 больных) выделение АК повысилось с $38,0 \pm 3,0$ мг до $68,7 \pm 6,8$ мг ($P < 0,001$), а содержание общей АК в крови с $4,8 \pm 0,7$ мг/л до $6,6 \pm 0,1$ мг/л ($P < 0,05$), что свидетельствует о возможной стимуляции восстановления АК из окисленных форм, в котором участвуют флавопротеины (Е.М. Масленникова, 1971). Имеются также данные о торможении рибофлавином окисления АК. В то же время значительное повышение экскреции витамина С (в 1,8 раза) не позволяет исключить изгоняющего действия рибофлавина и требует дополнительного назначения АК в сочетании с витаминами, повышающими ее утилиза-

цию.

Назначение рибофлавина не оказало заметного влияния на показатели обеспеченности тиаминном.

При назначении тиамина на фоне химиотерапии (22 больных) содержание общей АК в крови повысилось с $3,3 \pm 0,33$ мг/л до $5,2 \pm 0,89$ мг/л ($P = 0,05$), динамика выделения с мочой - незначительная. С учетом данных, указывающих на замедление окисления АК под влиянием тиамина (Е.Ф.Шамрай, Л.М.Райхман, 1963 и др.), можно думать об определенном оберегающем его действии.

Под влиянием АК выделение рибофлавина повысилось у 17 из 19 больных в среднем с 453 ± 65 мг до 566 ± 83 мг ($P < 0,05$, разностный метод), содержание в крови - с $60 \pm 7,9$ до $74 \pm 7,2$ ($P < 0,1$, разностный метод). В эксперименте отмечен более низкий уровень рибофлавина в тканях морских свинок, которым вводились химиопрепараты в сочетании с АК. Полученные результаты позволяют думать о снижении ассимиляции рибофлавина, т.е. некотором изгоняющем эффекте АК. В то же время фосфорилирование рибофлавина не нарушается, т.к. процентное содержание ФАД+ФМН остается высоким.

Сводные данные о влиянии различных витаминов на баланс АК, рибофлавина и тиамина приведены в таблицах 4, 5 и 6. Они свидетельствуют о различном характере межвитаминных взаимодействий при химиотерапии туберкулеза, которые могут быть как синергическими, так и антагонистическими. В целом полученные результаты указывают на необходимость учета и использования взаимного влияния витаминов при разработке и проведении рациональной витаминотерапии больных туберкулезом.

Основные пути коррекции витаминной недостаточности при туберкулезе - это назначение адекватных доз соответствующих витаминов для восполнения дефицита, наряду со средствами, способст-

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИТАМИНОВ НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ
ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА.

№ п/п	Наименование	Выделение АК	Содержание в крови	В тканях здоровых морских свинок	В тканях зараженных морских свинок	Выводы о действии
1.	Тиамин	Некоторое повышение	Повышение	-	-	Сберегающее. Снижение потребности
2.	Рибофлавин	Повышение	Повышение	-	-	Сберегающее действие. Не исключен изгоняющий эффект
3.	Пантотеновая кислота	Снижение	Снижение	Повышение в отдельных тканях	Повышение во всех исследованных тканях	Улучшение утилизации
4.	Витамин Д	Снижение	Тенденция к повышению	Повышение в отдельных тканях	Повышение в отдельных тканях	Некоторое улучшение утилизации
5.	Никотиновая кислота	Повышение	Повышение	Без изменений	Без изменений	Некоторое понижение потребности, улучшение всасывания
6.	Биотин	Без существенных изменений	Без существенных изменений	Снижение с тенденцией к перераспределению	Снижение, перераспределение	Повышенный расход, усиление дефицита
7.	Витамин В ₁₅	Снижение	Повышение	Повышение в мышце	Повышение во всех тканях	Улучшение утилизации, понижение потребности

Таблица 5

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИТАМИНОВ НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ РИБОФЛАВИНОМ
ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА.

№ пп	Наименование витамина	Выделение рибофлавина	Содержание в крови	В тканях здоровых морских свинок	В тканях зараженных морских свинок	Заключение о действии
1.	Аскорбиновая кислота	Повышение	Тенденция к повышению	Снижение в отдельных тканях	Снижение в отдельных тканях	Изгоняющий эффект, возможно понижение потребности
2.	Пантотеновая кислота	Повышение	Повышение	Без изменений	Повышение в отдельных тканях	Понижение потребности, "экономящее" действие. Улучшение утилизации
3.	Никотиновая кислота	Тенденция к повышению	Некоторое повышение	Без изменений	Повышение	Сберегающий эффект. Некоторое повышение образования коферментных форм. Улучшение утилизации
4.	Витамины В ₁₅	Снижение	Снижение	Значительное повышение за счет ФАД + ФМН		Улучшение утилизация, повышение образования коферментных форм
5.	Витамины В ₆	Без изменения	Без изменения	Без изменений	Повышение	Некоторое улучшение утилизации в условиях дефицита
6.	Биотин	Повышение	Снижение	Снижение	Незначительное снижение	Изгоняющий эффект

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОВ НА ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ТИАМИНОМ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА.

№ пп	Наименование витамина	Выделение	Тиамина в крови			В тканях зло- ровых морских свинок	В тканях зага- женных морских свинок	Выводение о действии
			Свободный	Общий	ТД			
1.	Рибофлавин	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	-	-	Не повлиял
2.	Аскорбиновая кислота	Повышение	Тенденция к повышению	Повышение	Тенденция к повышению	Без изменений	Без изменений	Снижение потребности, оберегающее действие
3.	Пантотеновая кислота	Некоторое повышение	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Некоторое снижение	Повышение участия тиамина в обменных процессах
4.	Витамины В ₁₅	Снижение	Повышение	Снижение	Снижение	Повышение	Незначительное повышение	Улучшение использования и утилизации
5.	Биотин	Некоторое снижение	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Незначительное повышение	Без изменения	Существенно не повлияло
6.	Никотиновая кислота	Повышение	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Тенденция к снижению	Тенденция к снижению	Усиление использования тиамина, возможны конкурентные взаимоотношения
7.	Витамины В ₆	Значительное повышение	Без изменений	Без изменений	Некоторое снижение	Без изменений	Снижение	Конкурентные взаимоотношения, изгоняющее действие

вующими ассимиляции витаминов в организме и улучшению их использования в метаболических процессах.

Показатели обеспеченности АК изучены у 6 групп больных, получавших на фоне химиотерапии различные количества витамина С. При поступлении в организм 100 мг АК ее содержание в крови составило $3,6 \pm 0,25$ мг/л, 200 мг - $5,0 \pm 0,39$ мг/л, 300 мг - $4,3 \pm 0,4$ мг/л, 400 мг - $5,6 \pm 0,6$ мг/л, 500 мг - $6,0 \pm 0,49$ мг/л. Во всех этих группах уровень общей АК в крови остается достоверно ниже, чем у здоровых. Только при поступлении 600 мг витамина С происходит нормализация содержания общей АК в крови ($15,0 \pm 0,5$ мг/л) при относительно невысоком уровне окисленных форм, что свидетельствует о хорошей обеспеченности АК.

Назначение 5 мг рибофлавина в сутки привело к повышению его мочевой экскреции с 453 ± 34 мкг до 3044 ± 187 мкг на 7-й день и 3098 ± 73 мкг - на 20-й день, т.е. к выделению более 60% от принятой дозы. Уровень рибофлавина в крови изменился незначительно (с $55 \pm 3,5$ мкг/л до $60 \pm 4,8$ мкг/л на 7-й день и $55 \pm 1,5$ мкг/л на 20-й день), оставаясь значительно ниже, чем у здоровых. Тем не менее, введенный рибофлавин все же частично утилизируется, о чем свидетельствуют данные, полученные у больных, которым произведена операция резекции легкого. Содержание рибофлавина в ткани скелетной мышцы и резецированного легкого оказалось выше у получавших его в предоперационном периоде. Однако, выделение более 60% принятого рибофлавина на фоне исходного дефицита свидетельствует о нарушении его ассимиляции. Поэтому прием рибофлавина следует сочетать со средствами, способствующими его утилизации, в первую очередь с витамином B_{15} .

Для коррекции нарушений обеспеченности тиамином его вводили по 50 мг внутримышечно (1 мл 5% р-ра тиаминхлорида). Исходное су-

точное выделение тиамин равнолось 197 ± 15 мкг, содержание в крови общего тиамин - $71,5 \pm 3,5$ мкг/л, кокарбоксилазы - $75 \pm 3,9$ мкг/л. Все показатели ниже, чем у здоровых. На 10-й день введения тиамин его экскреция с мочой составила 9350 ± 670 мкг (18,7% от введенной дозы), содержание в крови общего тиамин - $143,5 \pm 5,8$ мкг/л, тиаминдифосфата - $102,5 \pm 6,3$ мкг/л. Уровень общего тиамин в крови превысил таковой у здоровых, кокарбоксилазы - достоверно увеличился, но остался несколько ниже, чем у здоровых.

При назначении 10 мг тиамин перорально повысилась лишь его экскреция с мочой. Уровень тиамин и ТДФ в крови оставался значительно сниженным, т.е. указанная доза неэффективна. Еще одна группа больных получала кокарбоксилазу по 50 мг внутримышечно, что привело к резкому повышению содержания свободного и общего тиамин в крови, уровень тиаминдифосфата достоверно увеличился, но не достиг показателя здоровых лиц. Можно полагать, что вводимая кокарбоксилаза частично используется, а частично дефосфорилируется, о чем свидетельствует высокое содержание свободного тиамин в крови. Таким образом, назначение 50 мг тиамин внутримышечно позволяет значительно улучшить обеспеченность им организма.

Для коррекции витаминной недостаточности при туберкулезе, его антибактериальной и гормональной терапии, необходимо комплексное применение витаминов. При этом следует исходить из того, что степень нарушения обеспеченности витаминами зависит прежде всего от характера туберкулезного процесса, а также от проводимой терапии. Наиболее выраженный дефицит и дисбаланс витаминов возникает на начальном этапе лечения, ввиду чего в этот период необходима более интенсивная витаминотерапия.

Необходимо учитывать и межвитаминные взаимоотношения, избе-

гать, по возможности, антагонистического действия и использовать синергизм. Так, тиамин и витамин В₆ целесообразно назначать методом чередования, никотинамид - в дни, когда не применяется тиамин. Для повышения утилизации других витаминов показано назначение витамина В₁₅. Введение пантотената кальция способствует ликвидации недостаточности этого витамина, а также улучшению утилизации АК и рибофлавина, повышению активности тиамина. При применении глюкокортикоидов доза АК повышается, дополнительного назначения тиамина не требуется ввиду наличия сберегающего в отношении его действия АК. С учетом изложенного предложен витаминный комплекс, состоящий из функционально связанных витаминов группы В и АК.

По характеру туберкулезного процесса больные (в определенной степени условно) могут быть разделены на 3 группы: лица с ограниченными формами туберкулеза без распада (очаговый, ограниченный инфильтративный, туберкулема), больные с более распространенным процессом, чаще в фазе распада (инфильтративный, диссеминированный, ограниченный фиброзно-кавернозный), больные с обширным поражением легких и значительными проявлениями интоксикации (массивные инфильтративные процессы, тотальные диссеминации, прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез).

В зависимости от характера процесса, этапа химиотерапии, назначения глюкокортикоидов, методика применения витаминов изменяется либо в сторону ее интенсификации, либо, наоборот, в направлении уменьшения дозировок и сокращения длительности курсов лечения.

Так, больным II группы на начальном этапе химиотерапии (I - I,5 месяца) может быть рекомендован комплекс витаминов следующего состава: АК 250 мг, пантотенат кальция 100 мг, рибофла-

вин 5 мг, пангамат кальция 75 мг - по 2 раза в сутки перорально; тиамин-хлорид 5% р-р I,0 и витамин B₆ 5% р-р I,0 внутримышечно через день путем чередования, никотинамид 150 мг 2-3 раза в дни, когда не вводится тиамин. Согласно литературным данным показано назначение витамина E (α - токоферол-ацетат) по 50 мг 2 раза в день в масляном растворе.

Проведены клинические наблюдения над двумя аналогичными группами больных туберкулезом легких (всего 63 человека), одна из которых (основная) получала на фоне химиотерапии приведенный комплекс витаминов, другая (контрольная) - витамины по назначению лечащих врачей. Оценка ближайших результатов лечения проведена через 1,5 - 2 месяца. Установлено, что у больных основной группы чаще наблюдалась быстрая ликвидация проявлений интоксикации, более выраженная рентгенологическая динамика, лучшая переносимость химиопрепаратов, имели место более выраженные сдвиги показателей белой крови, СОЭ и массы тела. Различие достоверно.

При дальнейшем наблюдении установлено, что у больных основной группы прекращение бактериовыделения наступало в среднем через $2,6 \pm 0,21$ месяца, контрольной - через $3,3 \pm 0,29$ месяца ($P = 0,05$), заживление полостей распада - соответственно через $4,4 \pm 0,46$ месяца и $5,5 \pm 0,5$ месяца ($P = 0,1$). Средняя длительность пребывания в стационаре составила в основной группе 190 ± 10 дней, в контрольной 218 ± 13 дней ($P < 0,1$). Следует отметить, что у большинства обследованных больных отмечались довольно обширные деструктивные процессы в легких с наличием клинических проявлений интоксикации.

Приведенные результаты указывают на преимущество витаминного комплекса перед традиционным назначением витаминов. Его применение способствует повышению эффективности химиотерапии и лучшей ее переносимости. Эти же данные одновременно свидетельствуют о

менее благоприятном клиническом течении туберкулеза у больных, не получающих рациональной витаминотерапии, ввиду чего у них развивается витаминная недостаточность. При этом ухудшается переносимость химиотерапии, замедляются репаративные процессы в легких.

Изучено влияние витаминного комплекса на показатели обеспеченности рибофлавином. Установлено, что при приеме в составе комплекса 5-10 мг рибофлавина его выделение составило 26,5-33,4% от принятой дозы, содержание в крови повышалось. При введении 5 мг витамина B_2 вне комплекса его экскреция равнялась 60-62% от принятого, содержание в крови изменилось незначительно. Таким образом, применение рибофлавина в составе витаминного комплекса способствует улучшению его ассимиляции. Все изложенное позволяет рекомендовать витаминный комплекс для клинического применения.

В ы в о д ы:

1. Активный туберкулез легких сопровождается полигиповитаминозом, при котором развивается дефицит и дисбаланс АК, рибофлавина и тиамин. Недостаточность АК обнаружена у 90%, рибофлавина - у 95%, тиамин - у 84,6% больных. Состояние гиповитаминоза проявляется снижением уровня витаминов и их метаболически активных форм в крови, сдвигами в почечной экскреции и уменьшением содержания в тканях. Особенно резко снижается уровень коферментных форм тиамин и рибофлавин.

2. Степень витаминной недостаточности зависит от характера туберкулезного процесса: его формы, фазы, распространенности. Наиболее выраженный дефицит наблюдается при распространенных процессах и хроническом деструктивном туберкулезе легких. Так, содержание общей АК в крови при ограниченном туберкулезе легких в фазе инфильтрации составило $6,1 \pm 0,4$ мг/л, в фазе распада - $5,3 \pm 0,9$ мг/л, распространенном процессе - $4,3 \pm 0,28$ мг/л, у здоровых - $8,3 \pm 0,4$

мг/л. Выделение рибофлавина с суточной мочой у больных с очаговым туберкулезом равнялось 457 ± 35 мкг, туберкулезом - 474 ± 27 мкг, фиброзно-кавернозным туберкулезом - 272 ± 32 мкг, у здоровых лиц - 838 ± 18 мкг.

3. Развитие витаминного дисбаланса связано с нарушением утилизации АК и рибофлавина, восстановления АК из ДАК, образования коферментных форм тиамин и рибофлавина. Указанные изменения требуют коррекции, наряду с восполнением дефицита.

4. В начальном периоде химиотерапии исходная недостаточность АК, тиамин и рибофлавина усугубляется. При этом возникают однотипные изменения в виде увеличения экскреции витаминов с мочой при одновременном снижении их содержания в крови. При увеличении сроков лечения дефицит витаминов несколько смягчается, но полностью не ликвидируется. Среди больных, находившихся на стационарном лечении в течение 3-12 месяцев, недостаточность АК сохранялась у 78,8%, рибофлавина - у 91,3%, тиамин - у 74,6%.

5. При эффективной химиотерапии дефицит всех трех витаминов менее выражен, чем при неэффективной: содержание общей АК в крови больных составило соответственно $6,4 \pm 0,53$ мг/л и $4,7 \pm 0,55$ мг/л, суточная экскреция рибофлавина - 548 ± 34 мкг и 386 ± 33 мкг, уровень общего рибофлавина в крови - $54 \pm 3,1$ мкг/л и $44 \pm 2,9$ мкг/л.

6. Применение глюкокортикоидов в начальном периоде химиотерапии усугубляет дефицит АК и в меньшей степени - тиамин. У больных снижается их экскреция и содержание в крови, у экспериментальных животных - содержание в тканях. Уровень АК в крови больных через месяц комплексной терапии с включением преднизолола составлял 2,6-2,7 мг/л, что в 3,2 раза ниже, чем у здоровых людей. Существенного влияния глюкокортикоидов на показатели обеспеченности рибофлавином не выявлено.

7. Развитие витаминной недостаточности при туберкулезе, его антибактериальной и гормональной терапии способствует более длительному сохранению проявлений интоксикации, замедлению репаративных процессов в легких, ухудшению переносимости химиопрепаратов.

8. При анализе межвитаминных взаимодействий в условиях химиотерапии у больных туберкулезом легких и в эксперименте на животных установлено наличие как синергических, так и антагонистических взаимоотношений.

9. В клинко-экспериментальных условиях на фоне химиотерапии выявлен четкий утилизирующий эффект витамина B_{15} в отношении АК, рибофлавина и тиамин. Пантотеновая кислота способствует повышению утилизации АК, уменьшению потребности в рибофлавине, активации участия тиамин в метаболических процессах. Витамин С оказывает берегающее действие в отношении тиамин, особенно при применении глюкокортикоидов. Ниацин и витамин B_6 обладают положительным действием на обмен АК и рибофлавина, однако с тиамин существуют конкурентные взаимоотношения. Отмечено наличие антагонизма между биотином с одной стороны, АК и рибофлавином - с другой. Тиамин способствует снижению потребности в АК.

10. Основные пути коррекции витаминного дефицита и дисбаланса заключаются как в назначении соответствующих витаминов в количествах, обусловленных характером туберкулезного процесса и этапом химиотерапии, так и в учете взаимного влияния вводимых витаминов с использованием их синергического действия и предупреждением антагонизма.

11. Нормализация обеспеченности АК у больных туберкулезом легких достигается при поступлении ее в организм до 600 мг в сутки, тиамин - до 50 мг тиамин-хлорида или кокарбоксилазы. Применение

глюкокортикоидов требует повышения дозы АК. Назначение рибофлавина по 5 мг в сутки приводит к улучшению обеспеченности им организма, однако ассимиляция витамина остается нарушенной (выделяется более 60% принятой дозы), ввиду чего целесообразно одновременное применение средств, улучшающих ассимиляцию рибофлавина.

12. Коррекция витаминного дисбаланса достигается путем применения витамина В₁₅, пантотената кальция. Витамин В₆ и ниацин с тиаминном назначаются методом чередования. Выявлено отсутствие необходимости в дополнительном введении тиамина при лечении глюкокортикоидами в сочетании с АК.

13. Назначение больным туберкулезом легких на фоне химиотерапии витаминного комплекса, разработанного с учетом основных путей коррекции дефицита и дисбаланса витаминов в различных вариантах в зависимости от характера процесса и этапа лечения, способствует более быстрому устранению проявлений интоксикации, стимуляции репаративных процессов, лучшей переносимости химиопрепаратов.

14. У больных, получавших рациональную витаминотерапию, достигнута более выраженная рентгенологическая динамика в начальном периоде лечения, сокращение сроков прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада. Средняя длительность пребывания в стационаре снизилась на 14,7%.

Применение витаминного комплекса способствует повышению ассимиляции входящего в его состав рибофлавина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Предложены корректирующие дефицит дозировки АК (600 мг в сутки), рибофлавина (5-10 мг в сутки) и тиамина (50 мг в сутки парентерально) для начального периода химиотерапии.

Рекомендован витаминный комплекс (схема его приведена выше) в различных вариантах в зависимости от характера процесса, этапа химиотерапии, применения глюкокортикоидов. Даны рекомендации по рациональному применению витаминов с учетом межвитаминных взаимодействий: назначение витамина B_{15} , пантотеновой кислоты, применение тиамин и витамина B_6 с ниацином методом чередования и т.д.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние противотуберкулезных препаратов и аскорбиновой кислоты на содержание рибофлавина в тканях здоровых морских свинок //Матер. VI науч. сессии ГМИ и Всесоюз. симпоз. по тиамину. - Гродно, 1966. - С. 232-233.

2. Действие антибактериальных препаратов и аскорбиновой кислоты на концентрацию тиамин в тканях в эксперименте //Матер. VI научн. сессии ГМИ и Всесоюзн. симпоз. по тиамину. - Гродно, 1966. - С. 404-405.

3. Об обеспеченности рибофлавином организма больных туберкулезом при антибактериальной терапии //Матер. расшир. пленума Правления об-ва фтизиатров БССР. - Минск, 1966. - С. 65-66. - Соавт.: Н.И.Конотопова.

4. Об обеспеченности рибофлавином больных туберкулезом при антибактериальной терапии и применении фармакологических доз витаминов //Биохимия животных и человека: Тез. докл. 3-й биохим. конфер. респ. Прибалтики и БССР. - Минск, 1968, т. 2. - С. 46-47.

5. Обеспеченность рибофлавином у больных легочным туберкулезом в условиях антибактериальной терапии //Матер V научн. сессии КИР - НИИТ. - Фрунзе, 1967. - С. II5-II6.

6. О влиянии антибактериальных препаратов и некоторых витаминов группы В на содержание тиамин в тканях здоровых морских

свинок //Матер. УП научн. сессии ГМИ. - Минск, 1968. - С. 210-212.

7. Влияние некоторых витаминов группы В и антибактериальных препаратов на ферментативную активность и обеспеченность витаминами В₂ и С в тканях печени в эксперименте //Туберкулез и борьба с ним: Матер. докл. научн. юбил. конфер. - Минск, 1969. - С. 205-211.

8. Влияние некоторых витаминов группы В на обеспеченность рибофлавином в клинике легочного туберкулеза //Туберкулез и борьба с ним: Матер. докл. научн. юбилейной конфер. - Минск, 1969. - С.212-214.

9. Об обеспеченности аскорбиновой кислотой у больных туберкулезом при антибактериальной терапии //Вопросы борьбы с туберкулезом: Тез. докл. на обл. конфер. фтизиатров. - Гродно, 1969. - С. 54-55.

10. Влияние некоторых витаминов группы В на обеспеченность аскорбиновой кислотой при туберкулезе //Вопросы борьбы с туберкулезом: Тез. докл. на обл. конфер. фтизиатров. - Гродно, 1969. - С. 53-54.

11. Влияние пантотеновой кислоты на обеспеченность аскорбиновой кислотой, рибофлавином и активность фосфатаз при туберкулезе //Матер. УШ научн. сессии ГМИ. - Гродно, 1971. - С. 237-238. - Сост.: Б.М.Брагинский, С.Л.Романюк.

12. Обеспеченность аскорбиновой кислотой при лечении антибактериальными препаратами и глюкокортикоидами больных легочным туберкулезом //Матер. IV биохим. конфер. республик Прибалтики и БССР. - Вильнюс, 1970. - С. 207-208. - Сост.: И.И.Заеко.

13. Влияние пангамата кальция на обеспеченность некоторыми витаминами группы В //Клиника и профилактика туберкулеза. -

Минск, 1973. - С. 123-126. - Соавт.: Б.М.Брагинский, Ф.К.Цишкевич.

14. Обеспеченность рибофлавином больных туберкулезом при антибактериальной терапии и хирургическом лечении //Клиника и профилактика туберкулеза. - Минск, 1973. - С. 252-256. -
- Соавт.: Б.М.Брагинский, Н.И.Алексо.

15. Влияние антибактериальных препаратов и преднизолона на обеспеченность тиамин у больных туберкулезом легких //Клиника и профилактика туберкулеза. - Минск, 1973. - С. 117-120. -
Соавт.: Р.М.Зубрицкая.

16. Влияние некоторых витаминов группы В и аскорбиновой кислоты на обеспеченность тиамин при туберкулезе //Матер. 2-го симпозиума, Тиамин 2. - Гродно, 1972. - С. 20-22.

17. Влияние глюкокортикоидов на обеспеченность витаминами и активность щелочной фосфатазы при туберкулезе //3-й Всесоюз. биохимич. съезд: Реф. научн. сообщ. - Рига, 1974, т. 2. - С. 80.-
- Соавт.: С.Л.Романюк, Ф.К.Цишкевич, И.И.Заеко, Н.Ф.Заеко, М.М.Жаровина.

18. Влияние пиридоксина на обеспеченность витаминами группы В и аскорбиновой кислотой при туберкулезе //Межвитаминные взаимоотношения: Матер. 3-го Гродненского симп. - Гродно, 1975. - С. 32-35. - Соавт.: Ф.К.Цишкевич, М.М.Жаровина.

19. Отдельные методы патогенетического лечения больных туберкулезом легких (методические рекомендации) //Минск, 1977, МЗ БССР, 17 с. - Соавт.: М.Н.Ломако, А.К.Абрамовская, А.С.Соловьева, В.С.Авласенко.

20. Клиническая эффективность комплексного применения витаминов у больных туберкулезом легких //Биолог. активные вещества и изучение механизма их действия /полисахариды, витамины, гормо-

ны, препараты анаболического действия/: Тез. IX научн. конфер. ГГМИ. - Гродно, 1978. - С. 52-53. - Соавт.: Л.С.Кривулько.

21. Разработка некоторых методов патогенетической терапии туберкулеза //Туберкулез: Тез. докл. 9-й научн. сессии Кир.НИИТ. 15-16 декабря 1978. - Фрунзе, 1978. - С. 82-84. Соавт.: С.Л.Романюк, Ф.К.Цишкевич, Н.И.Алексо, М.М.Жаровина.

22. Витаминотерапия больных туберкулезом в начальном периоде лечения // 9-й Всесоюзн. съезд фтизиатров: Тез. докл. - Кишинев, 1979. - С. 117-118.

23. Комбинированные методы патогенетической терапии больных легочным туберкулезом //Актуальные проблемы туберкулеза: Сб. научных работ - Горки, 1979. - С. 115-116. - Соавт.: С.Л.Романюк, Н.И.Алексо, М.М.Жаровина.

24. Нарушение витаминной обеспеченности при туберкулезе легких и их коррекция с учетом взаимодействия витаминов //Актуальные вопросы клинической витаминологии: Тезисы Всесоюзной проблемной комиссии "Проблемы витаминологии". - Москва-Ташкент-Самарканд, 1985. - С. 12-15. - Соавт.: М.М.Жаровина, Ф.К.Цишкевич.

25. Современные аспекты патогенетической терапии при туберкулезе //Совершенствование методов лечения заболеваний органов дыхания: Сборник научных работ. - Минск, 1985. - С. 9-30. - Соавт.: С.Л.Романюк, Ф.К.Цишкевич, Н.И.Алексо, М.М.Жаровина, В.С.Авласенко, Д.Ф.Осиновский.

26. Влияние глюкокортикоидов на обеспеченность организма витаминами при химиотерапии туберкулеза //Проблемы туберкулеза, 1986, № 8. - С. 31-35. - Соавт.: М.М.Жаровина, И.И.Заеко, Р.М.Зубрицкая, Ф.К.Цишкевич.