

Канд. мед. наук *Н. И. Мочалкин*

С-ВИТАМИННЫЙ ОБМЕН ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ АНТИБИОТИКАМИ

Применение антибактериальных препаратов, особенно антибиотиков широкого спектра действия, влечет за собой развитие своеобразного полигиповитаминоза, иногда значительно выраженного. При этом в тканях организма наряду со снижением содержания витаминов группы В, С и др. изменяется активность ферментов, угнетается иммунобиологическая реактивность, что ухудшает течение ряда заболеваний. Чтобы теоретически обосновать лечебное применение витаминов в сочетании с тем или иным антибиотиком, необходимо изучить особенности метаболизма витаминов при конкретном заболевании.

Задача настоящего исследования состояла в изучении обмена аскорбиновой кислоты у здоровых людей и больных острой очаговой пневмонией по ходу лечения их наиболее распространенными антибиотиками — пенициллином, стрептомицином и окситетрациклином и в сравнении течения заболевания при назначении только антибиотиков и тех же антибиотиков в сочетании с витамином С — аскорбиновой кислотой (АК). Этот вопрос освещен чрезвычайно мало, отсутствуют указания на рациональную дозу витамина С, которая предотвращала бы как развитие его дефицита, так и явления гипервитаминоза С при лечении острых пневмоний антибиотиками.

С-витаминная обеспеченность организма в процессе наблюдения оценивалась по содержанию в плазме крови АК, определяемой по методу Фармера и Абта, и экскреции ее с мочой, исследуемой по методу Н. С. Железняковой. Концентрация АК в крови и моче определялась перед началом наблюдения и в последующем через каждые 5 дней в течение месяца (наблюдения продолжались и после выписки из больницы).

За норму принимали концентрацию АК в плазме крови 0,8—1,2 мг % (С. М. Рысс; В. В. Ефремов; Ingalls) и выделение ее с мочой 0,7—0,9 мг/ч (Н. С. Железнякова).

Под наблюдением находилось всего 160 человек, из них 20 здоровых и 140 больных острой пневмонией.

Первый этап работы касался выяснения влияния антибиотиков на С-витаминную обеспеченность здоровых людей. Наблюдения проводились на добровольцах в октябре при хорошей естественной насыщенности организма витамином С. 20 здоровых людей в возрасте 22 лет в течение всего

ТАБЛИЦА 1. Изменение содержания АК в плазме крови у практически здоровых людей под влиянием антибиотиков (M±m)

Группа обследованных	Антибиотик	Содержание аскорбиновой кислоты (в мг%)						
		исходное	дни наблюдения					
			5-й	10-й	15-й	20-й	25-й	30-й
1-я	Пенициллин Стрептомицин Окситетрациклин Без антибиотиков (контроль)	0,81±0,02	0,68±0,02	0,69±0,01	0,72±0,01	0,75±0,02	0,76±0,02	0,80±0,03
2-я		0,80±0,03	0,68±0,05	0,74±0,3	0,77±0,02	0,78±0,03	0,79±0,03	0,80±0,03
3-я		0,80±0,03	0,51±0,03	0,46±0,02	0,56±0,03	0,68±0,01	0,70±0,02	0,77±0,02
4-я		0,80±0,03	0,78±0,03	0,79±0,03	0,78±0,03	0,79±0,04	0,78±0,04	0,79±0,04

ТАБЛИЦА 2. Содержание АК в плазме крови и моче у больных острой пневмонией при лечении антибиотиками без АК (1-я группа) и теми же антибиотиками, но в сочетании с минимальной (2-я группа) и оптимальной (3-я группа) ее дозами

Группа больных	Всего	Содержание АК в плазме крови (в мг%)					
		исходное	дни наблюдения				
			5-й	10-й	15-й	20-й	30-й
1-я	70	0,73(100%)	0,42(57,53%)	0,41(56,16%)	0,57(78,08%)	0,62(84,93%)	0,68(93,15%)
2-я			0,58(79,45%)	0,62(84,93%)	0,65(89,04%)	0,71(97,26%)	0,76(104,11%)
3-я			0,70(98,59%)	0,76(107,04%)	0,79(111,27%)	0,80(112,68%)	0,82(115,49%)
Группа больных	Всего	исходное	Выделение АК с мочой (в мг%)				
			дни наблюдения				
			5-й	10-й	15-й	20-й	30-й
1-я	70	0,68(100%)	0,52(76,47%)	0,42(61,76%)	0,42(61,76%)	0,45(66,18%)	0,65(95,59%)
2-я			0,63(100%)	0,53(84,13%)	0,56(88,89%)	0,59(93,65%)	0,63(100%)
3-я			0,67(100%)	0,69(102,98%)	0,71(105,97%)	0,72(107,46%)	0,92(107,46%)

периода наблюдения находились в одинаковых условиях быта, питания, физической и психической нагрузок. Исследуемые были распределены на 4 равные группы по 5 человек в каждой.

После установления исходного содержания АК в плазме крови у всех обследованных назначали терапевтические дозы антибиотиков сроком на 10 дней. Обследуемые 1-й группы получали пенициллин в суточной дозе 600 000 ЕД (по 100 000 ЕД через 4 ч, причем дважды в сутки, в 9 ч и в 21 ч делали инъекции, а между ними давали феноксиметилпенициллин). Во 2-й группе получали инъекции стрептомицина по 500 000 ЕД 1 раз в сутки, 3-й группы — окситетрациклин внутрь по 600 000 ЕД в сутки (по 100 000 ЕД через 4 ч). 4-я группа была контрольная, антибиотики она не получала. Полученные результаты приведены в табл. 1.

Приведенные данные указывают на значительное снижение содержания АК в период получения антибиотиков, а также на продолжающийся дефицит АК в крови после их отмены вплоть до 30-го дня от начала наблюдения. Под воздействием средней терапевтической дозы пенициллина уровень АК в крови на 5-й и 10-й дни наблюдения снизился приблизительно на $\frac{1}{4}$ часть по сравнению с исходной величиной. Если, например, исходный уровень АК у больных 2-й группы составил 0,80 мг %, то под влиянием стрептомицина концентрация ее снизилась до 0,68 мг % к 5-му дню, к 10-му дню наблюдения она равнялась 0,74 мг %.

Наиболее выраженный дефицит витамина С имел место у больных, получавших окситетрациклин. При исходной фоновой величине 0,80 мг % в этой группе уровень АК снизился до 0,50 мг % к 5-му дню и до 0,46 мг % к 10-му дню наблюдения ($P < 0,001$).

После отмены антибиотиков нарушенный обмен АК медленно восстанавливался и к 30-му дню наступило почти полное соответствие ее уровня с таковым у лиц контрольной группы и с исходными величинами. При систематическом наблюдении за общим состоянием обследованных больных каких-либо серьезных побочных явлений, за исключением послабления стула у 2 из 5 больных, получавших окситетрациклин, мы не наблюдали. После отмены антибиотика расстройства кишечника вскоре прошли самостоятельно.

Приведенные наблюдения подтверждают наши экспериментальные исследования на животных, показавшие отрицательное действие терапевтических доз пенициллина, стрептомицина и окситетрациклина на С-витаминную обеспеченность организма (Н. И. Мочалкин).

Далее нами были изучены обеспеченность АК больных острой пневмонией по ходу лечения их антибиотиками и показателем течения заболевания при назначении только антибиотиков, а также антибиотиков в сочетании с минимальной и оптимальной дозами АК, установленными нами экспериментально.

Минимальная и оптимальная дозы АК, предупреждающие ее дефицит в организме при антибиотикотерапии, выработаны нами экспериментально на животных и проверены в условиях клиники. Минимальной суточной дозой, по-видимому, следует считать 1 мг аскорбиновой кислоты на 2000 ЕД антибиотика, оптимальной — 1 мг аскорбиновой кислоты на 1000 ЕД антибиотика.

Под наблюдением находились 140 больных острой очаговой пневмонией. Все они поступали в больницу в первые 2 сут от начала заболевания, находились в сходных условиях размещения, ухода, питания и получали комплексную терапию с включением антибиотиков в средних терапевтических дозах в течение 10 дней. Методика наблюдений была той же.

В зависимости от варианта основного лечения приблизительно равнозначный контингент больных условно был распределен на 3 группы. 1-ю группу (70 больных) лечили антибиотиками без дополнительного назначения АК: пенициллин получали 25, стрептомицин — 15, пенициллин и стрептомицин — 15 и тетрациклин 15 больных. Во 2-й группе (39 больных)

применяли те же антибиотики, но в сочетании с минимальной дозой АК: пенициллин получали 15, стрептомицин — 8, пенициллин и стрептомицин — 8 и тетрациклин — 8 больных. 3-я группа (31 больной) получала те же антибиотики, но в сочетании с оптимальной дозой АК; пенициллин получали 10, стрептомицин — 7, пенициллин и стрептомицин — 7 и тетрациклин — 7 больных. Данные о содержании АК крови и моче по ходу лечения у больных этих 3 групп представлены в табл. 2.

Если в группе, леченной антибиотиками без АК, уровень ее в крови снизился к 5-му дню наблюдения на 43 %, то в группе, получавшей те же антибиотики, но в сочетании с минимальной дозой АК, он уменьшился только на 20 %, а в группе, где к этим же антибиотикам дополнительно назначали оптимальную дозу АК, С-витаминный баланс фактически не изменился (—1 %). После отмены антибиотиков (с 10-го дня) отмечалось постепенное восстановление образовавшегося дефицита АК и к 30-му дню наблюдения только в 1-й группе уровень ее в крови не достиг исходной величины. Динамика выделения АК с мочой в основном отражала концентрацию АК в крови.

По данным Б. Е. Вотчала и М. Е. Слуцкого, Б. Х. Хамзалиева, Sassetta, степень обеспеченности больных витамином С существенно влияет на течение и исход острой пневмонии.

Анализ основных клинико-лабораторных показателей, характеризующих течение острой пневмонии, убеждает в том, что лечебная эффективность антибиотиков значительно повышается, если их назначать в сочетании с АК. Так, к 10-му дню лечения температура нормализовалась в среднем у 77 % больных, не получавших АК, тогда как в группе, в которой применяли антибиотики в сочетании с минимальной дозой АК, — у 94 % и в группе получавших антибиотики в сочетании с оптимальной дозой АК — у 100 % больных. На 15-й день лечения исчезли влажные хрипы у 68 % больных, не получавших АК, у 97 % получавших минимальную дозу и у 100 % получавших оптимальную дозу АК; нормализовалась РОЭ соответственно у 58, 94 и 100 % больных; исчез лейкоцитоз у 81 % больных, не получавших АК, у 97 % больных, получавших минимальную дозу, и у 100 % больных, получавших оптимальную дозу АК; нормализовалась рентгенологическая картина в легких только у 67 % больных, не получавших АК, у 84 % больных, получавших минимальную дозу, и у 93 % больных, получавших оптимальную дозу АК. Наконец, средняя длительность лечения в стационаре при условии, когда все исследуемые выписывались только после нормализации всех перечисленных выше показателей, составляла 23,7 дня у больных, не получавших АК, 19,1 дня — у больных, получавших минимальную дозу, и 15,1 дня — у больных, получавших оптимальную дозу АК. Сокращение длительности лечения у больных, которым назначали АК, статистически достоверно.

При сравнении клинико-лабораторных показателей течения заболевания у больных 2-й и 3-й групп существенных (статистически достоверных) различий не получено (за исключением длительности койко-дня); это указывает на достаточную эффективность в данных случаях и минимальной дозы АК.

Различные результаты лечения больных могут быть объяснены состоянием обмена АК у больных острой пневмонией. Анализ собственных и литературных данных не оставляет сомнений в том, что при острой пневмонии, как и при других острых заболеваниях, в особенности связанных с микробной инфекцией, резко повышается интенсивность окислительно-восстановительных процессов. Это увеличивает потребность организма в таком совершенно необходимом ингредиенте окислительно-восстановительных реакций, каким является АК. Однако при усиленном расходе АК больные острой пневмонией получают с пищей количества ее, уже не покрывающие намного возросшие потребности организма. Применение в таких условиях антибиотиков еще ухудшает ситуацию. Это зависит от ряда причин. Одной из них является массивное отмирание патогенного возбудите-

ля, сопровождающееся усилением интоксикации, т. е. дальнейшим напряжением окислительно-восстановительных реакций и, следовательно, дальнейшим повышением потребности в АК. Кроме того, антибиотики, ослабляя жизнедеятельность патогенного возбудителя, создают благоприятные условия для мобилизации иммунобиологических механизмов, в результате чего также повышается потребность в АК. Таким образом, и само заболевание, и антибиотикотерапия создают сеть взаимосвязанных причин вначале для истощения резервов АК в организме, а затем для развития и углубления ее дефицита. Дополнительное введение АК в этих условиях позволяет пополнить находящиеся на грани истощения резервы АК в организме. В результате интенсифицируются обменные реакции и возрастает иммунобиологическая реактивность организма, что способствует сокращению длительности заболевания и улучшает исходы острых пневмоний.

В ы в о д ы

1. Пенициллин, стрептомицин и окситетрациклин вызывают прогрессирующее снижение содержания аскорбиновой кислоты в плазме крови и уменьшение выделения ее с мочой. Наиболее выраженное отрицательное действие оказывает окситетрациклин, несколько меньшее — стрептомицин и еще меньшее — пенициллин.

2. У больных, леченных антибиотиками без дополнительного введения аскорбиновой кислоты, значительно затягивается процесс выздоровления.

3. Для предупреждения развития дефицита витамина С в организме лечение острых пневмоний антибиотиками необходимо сочетать с одновременным назначением аскорбиновой кислоты.

4. При выборе дозы аскорбиновой кислоты необходимо учитывать уровень обеспеченности ею организма и характер применяемого антибиотика. Пенициллин целесообразно сочетать с минимальной дозой аскорбиновой кислоты; при назначении стрептомицина и, особенно, окситетрациклина следует применять только оптимальную ее дозу.

ЛИТЕРАТУРА. Вотчал Б. Е., Слущкий М. Е. В кн.: Краткое руководство по антибиотикотерапии. М., 1964, с. 173. — Ефремов В. В. Витамины в питании и профилактика витаминной недостаточности. М., 1969. — Железнякова Н. С. Гиг. и сан., 1952, № 12, с. 41. — Мочалкин Н. И. Взаимоотношения антибиотиков и аскорбиновой кислоты при лечении острой пневмонии. Автореф. дисс. канд. Л., 1971. — Рысс С. М. Витамины. Л., 1963. — Хамзалиев Б. Х. Сов. мед., 1959, № 4, с. 53. — Casetta R., Gazz. med. ital., 1960, v. 119, p. 510. — Ingalls T. H., New Engl. J. Med., 1938, v. 218, p. 872.

Поступила 13/XII 1973 г.

C-VITAMIN METABOLISM IN THE TREATMENT OF ACUTE PNEUMONIA WITH ANTIBIOTICS

N. I. Mochalkin

Summary

Course therapeutic doses of penicillin, streptomycin and oxytetracycline in 20 healthy individuals and in 140 patients with acute pneumonia caused rapidly developing, progressing decrease of ascorbic acid content in the blood plasma and its decreased excretion with urine both in healthy individuals and in patients with acute pneumonia. Especially marked negative action on vitamin C balance in the organism was produced by oxytetracycline, somewhat lesser by streptomycin and still lesser by penicillin. Treatment with antibiotics in conjunction with the optimal dose of ascorbic acid promoted recovery of patients with acute pneumonia.