

ОБМЕН ВИТАМИНА С ПРИ ДИФТЕРИИ¹

Проф. *К. Т. Глухов, Н. Н. Деревщикова, А. В. Бессонова*

Из кафедры инфекционных болезней I ЛМИ, ГИДУВа и Института ОЗДиП

За последние годы выяснилась роль гиповитаминозов в качестве факторов, оказывающих большое влияние на течение некоторых патологических процессов. Целый ряд исследований показал, что гиповитаминозы встречаются гораздо чаще, чем можно было предполагать. Причину этого можно искать в естественных сезонных условиях колебания в снабжении продуктами, являющимися источниками витаминов, в частности витамина С. Кроме того, при определенных состояниях в организме может возникнуть повышенная потребность в витаминах, и тогда гиповитаминоз может развиться и при достаточном содержании витаминов в пище. Такое повышение потребности в витамине С может возникнуть в силу некоторых физиологических моментов, например при беременности, лактации, регенерации костей; кроме того, оно наблюдается при некоторых инфекционных заболеваниях. Наиболее отчетливо выражена повышенная потребность в витамине С при туберкулезе, при дифтерии (Отто) и при некоторых других заболеваниях. Относительный гиповитаминоз наступает и в тех случаях, когда нарушается процесс усвоения витаминов, что имеет, например, место при заболеваниях печени, когда нарушается ассимиляция витамина А. Отмечается недостаток витаминов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при которых назначают диету, бедную витамином С, при назначении односторонних щадящих диет (Матусис, Старостина), при недоедании населения, связанном с войной и блокадой.

При таких острых инфекционных заболеваниях, как дифтерия, скарлатина, корь, вследствие влияния токсического процесса развивается вторичный гиповитаминоз, изучением которого при дифтерии занимались Гасии, Отто, Сильва, Гринвальд и Хорд и др. При скарлатине изменения витаминного обмена изучали Таддеа, Гофмейстер, Либов и др., при кори — Ди-Люлло. Последний определял аскорбиновую кислоту, выделяемую с мочей, не применяя нагрузки. По его данным, во время высыпания при кори получают высокие цифры выделения аскорбиновой кислоты. Отто и Фингер и Гьорги показали, что витамин С ослабляет токсическое действие дифтерийного токсина, но им не удалось определить, зависит ли это от кислотных свойств аскорбиновой кислоты или же от специфических свойств витамина С. В результате наблюдений Отто приходит к заключению, что при дифтерии потребность организма в витамине С увеличивается. Гринвальд и Гард, Гард и Филипп показали, что витамин С обладает свойством ослаблять токсическое действие дифтерийного токсина. При даче морским свинкам раствора витамина С per os свинки переносят впоследствии впрыскивание одной смертельной дозы стандартного токсина. Кормление животных пищей, богатой витамином С, а также инъекции раствора витамина С под

¹ Доложено в заседании общества педиатров 19/VI 1943 г.

кожу или внутримышечно подобного эффекта не оказывают. Ослабляющее дифтерийный токсин действие витамина С значительно. На дифтерийный антитоксин витамин С никакого влияния не оказывает.

Лоренц на основании опытов выводит зависимость дифтерийного иммунитета от содержания витамина С в крови. По его мнению, наибольшие эпидемии дифтерии совпадают с временами года, когда в пище менее всего витаминов. Виденбауэр и Заретц путем экспериментов выяснили, что «аскорбиновая кислота вступает в соединение с дифтерийным токсином, которое может опять расщепляться на свои составные части; это соединение, повидимому, происходит в органах, в которых оно отлагается больше всего».

В организме витамин С циркулирует в крови и содержится в тканях, главным образом в эндокринных железах. Выделяется витамин С из организма с мочей, его выделение из кишечника с калом нельзя определить, так как невсасываемая часть витамина С подвергается в кишечнике разрушению. Следовательно, витамин С в организме составляет из циркулирующего в крови, депонированного в органах и выделяемого. Циркулирующий и выделяемый из организма витамин может быть определен прямым анализом, что касается депонированного витамина С, т. е. степени насыщения им органов и тканей, она определяется косвенно — путем вычисления того количества, которое необходимо ввести для полного насыщения им организма.

Способ насыщения заключается в том, что испытуемому субъекту вводят перорально или внутривенно в течение нескольких дней значительные (300—600 мг в сутки) количества аскорбиновой кислоты. С момента выделения с мочей (за сутки) не менее половины введенного количества организм считается насыщенным. Количество затраченного на насыщение витамина С (аскорбиновой кислоты), за вычетом выделенного с мочей, выражает собой дефицит насыщения.

Средняя дневная потребность в витамине С для практически здоровых насыщенных витамином С людей в Ленинграде до войны составляла 66 мг (Бескоровайная). По данным Лаврова, минимальная суточная потребность в витамине С равна приблизительно 20 мг аскорбиновой кислоты, по данным Степпа, Вахгольдера и Гьорги — 50 мг, по американским данным (Кауджилла) 50—60 мг (Ефремов). Приведенные колебания в суточной потребности витамина С могут объясняться и производимой организмом работой.

Потребность в витамине С для детей определяется возрастом: до года — 5 мг в сутки, от 1 до 2 лет — 10 мг, от 2 до 3 лет — 18 мг, от 3 до 5 лет — 25 мг (Домбровская). В последнее время эти дозы считаются заниженными (Миллер-Шабанова, 1943 г.).

Потребность в витамине С увеличивается в сравнении с указанными количествами, особенно при заболевании заразными болезнями, в частности дифтерией. Гаси указывает, что запасы витамина С в организме при инфекционных заболеваниях расходуются на связывание токсинов. Таким образом и создается гиповитаминоз в зависимости от интоксикации.

Мы изучали выделение витамина С с мочей у дифтерийных больных в клинике инфекционных болезней I ЛМИ и ГИДУВа, в Больнице им. Филатова в Ленинграде. Мы поставили себе следующие вопросы: 1) как отражается тяжесть дифтерийной интоксикации на выделении витамина С с мочей; 2) не оказывает ли влияния возраст и пол больных на выделение витамина С; 3) в каком периоде реконвалесценции восстанавливается нормальное выделение витамина С с мочей у дифтерийных больных и 4) каково терапевтическое действие витамина С при дифтерии, если оно существует.

Всего нами обследовано 185 больных, из них мальчиков — 78 и девочек — 107. По времени поступления в клинику от начала заболевания на-

ши больные распределяются так: на 1—2-й дни болезни поступило 44 человека, на 3—5-й — 84, после 5-го дня — 57.

Распределение больных по возрасту следующее: до 3 лет — 35, от 3 до 5 лет — 39, от 5 до 8 — 46 и старше 8 лет — 65.

По формам болезни больные распределяются следующим образом: 1) локализованная форма дифтерии зева — 125 человек, 2) распространенная — 30, 3) токсическая — 30 человек.

Все больные при поступлении получали противодифтерийную сыворотку, но в разное время от начала заболевания: на 1—2-й день получили сыворотку — 51 человек, на 3—5-й день — 85, на 5-й и позже — 49 человек.

Количество сыворотки определялось формой заболевания и временем введения. Чем позднее она вводилась, тем количество ее было больше.

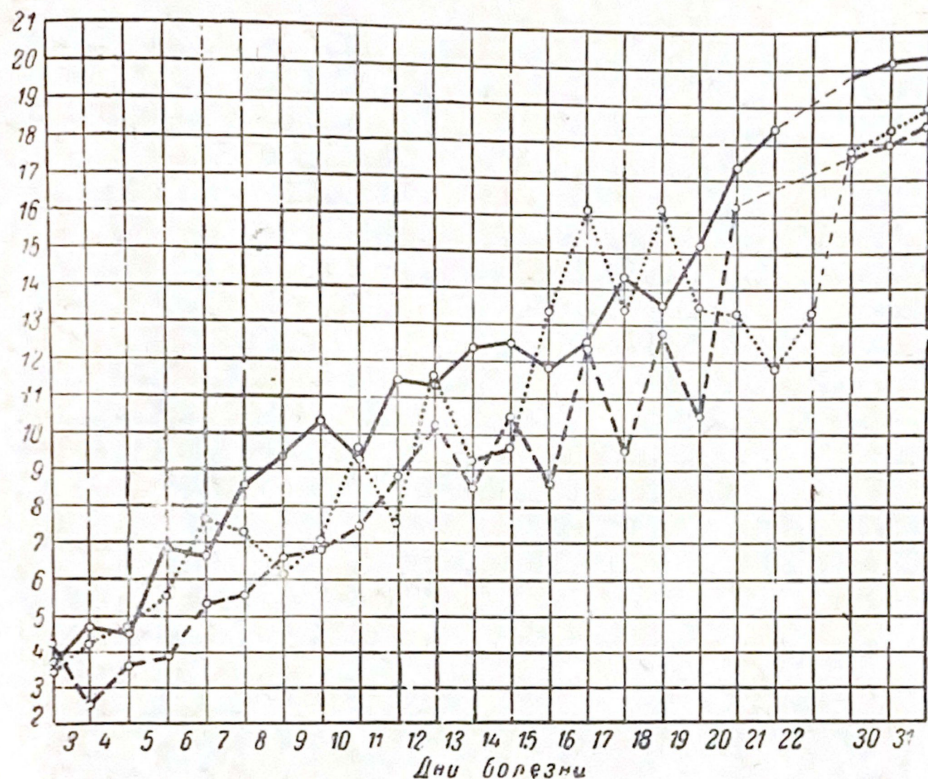


Рис. 1. Кривая определения витамина С в моче при различных формах дифтерии по дням болезни. Количество аскорбиновой кислоты в миллиграммах (средние цифры)

— локализованная форма
 - - - - - распространенная форма
 токсическая форма

Больные с локализованной формой дифтерии получали от 10 до 15 тысяч АЕ, при распространенной форме — от 25 до 50 тысяч АЕ и при токсической форме — от 50 до 100 тысяч АЕ.

Аскорбиновую кислоту мы определяли только в моче по способу Тильманса. Первое время определение производилось в суточном количестве консервированной мочи, но опыт показал, что более точный результат получается при исследовании в свежеполученной моче, 5—6 раз в течение дня, причем бралась средняя цифра, которая пересчитывалась на суточное количество мочи.

Результат исследования мочи на аскорбиновую кислоту в зависимости от тяжести (формы) заболевания приведен на рис. 1.

В первые 3—4 дня заболевания дифтерией при всех ее клинических формах суточное количество аскорбиновой кислоты в моче низкое, от 2,21 до 3,11 мг в сутки в среднем, за исключением одного больного с локализованной формой дифтерии, у которого на 2-й день болезни в моче было

5,04 мг аскорбиновой кислоты. К 6—7-му дню суточное количество ее нарастало до 4,10—6,84 мг. Нарастание шло отчетливо и неуклонно при локализованной форме дифтерии, при распространенной и токсической формах оно было неравномерно, с колебаниями и замедленно, например на 6-й день — 4,43 мг, на 8-й день — 6,33 мг, на 9-й — 5,02 мг. Среднесуточное количество аскорбиновой кислоты в моче по всем клиническим формам у наших больных отчетливо ежедневно нарастало — с 2,46 мг на 3-й день до 18,49—19,51 мг на 31-й день.

Следовательно, ясно видно, как с уменьшением дифтерийной интоксикации и с началом выздоровления увеличивается выделение аскорбиновой кислоты в моче.

С одной стороны, медленное и неравномерное восстановление выделения аскорбиновой кислоты у больных токсической и распространенной

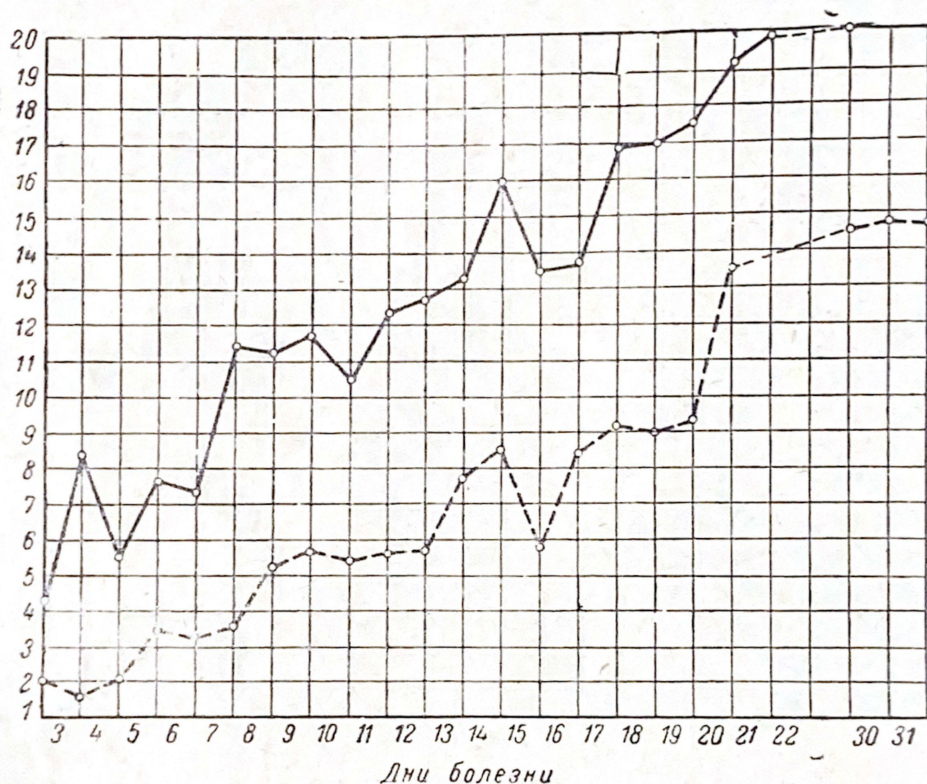


Рис. 2. Кривая определения витамина С в моче при дифтерии по дням болезни в зависимости от возраста больных. Количество аскорбиновой кислоты в миллиграммах (средние цифры).

— — — — — дети до 3 лет
 ————— дети от 3 до 13 лет

формами в сравнении с локализованной, а с другой — неуклонное увеличение ее выделения в среднем по всем клиническим формам во время реконвалесценции свидетельствует, что тяжесть дифтерийной интоксикации оказывает влияние на выделение аскорбиновой кислоты с мочей, затормаживая его. Чем больше интоксикация, тем меньше аскорбиновой кислоты. Постепенно нарастая в течение реконвалесценции, количество аскорбиновой кислоты в моче все же к моменту выписки больных из клиники не доходит до нормы, если нормой считать для наших пациентов 20—25 мг в день.

Для доказательства влияния возраста детей на выделение аскорбиновой кислоты с мочей мы приводим рис. 2.

Из рис. 2 отчетливо видно, что у детей до 3 лет аскорбиновой кислоты выделяется значительно меньше, чем у детей старшего возраста, что вполне соответствует данным Ю. Ф. Домбровской об ежедневной

потребности витамина С в зависимости от возраста. Количество выделяемой аскорбиновой кислоты, начиная от 3-го и до 31-го дня заболевания нарастает. Чем старше ребенок, тем больше он выделяет аскорбиновой кислоты. Разницы в зависимости от пола нам отметить не удалось.

Для решения вопроса, в каком периоде реконвалесценции восстанавливается нормальное выделение витамина С, необходимо было взять контрольных здоровых лиц с нормальным количеством выделяемой аскорбиновой кислоты. В качестве контроля к нашим больным были взяты больные кардиологической клиники Института ОЗДиП. Этим больным практически можно было считать здоровыми, так как они подлежали выписке как выздоровевшие.

Из клиники института мочу этих больных мы получали ежедневно и исследовали так же, как мочу наших дифтерийных больных, с той только разницей, что приносили ее в лабораторию один раз в день. Всего было обследовано 25 выздоровевших детей в тех же возрастах, как и наши больные. Среднее количество аскорбиновой кислоты у контрольных больных равнялось 22,80 мг в сутки. Близкое к этому количество (19,51 мг) было обнаружено у наших больных детей 8 лет и старше на 30—31-й дни от начала заболевания. Следовательно, эти дни можно считать временем восстановления обмена витамина С.

Подводя итоги данным по обследованию наших больных на выделение аскорбиновой кислоты, мы можем отметить, что у детей в 8 лет и старше к концу пребывания в больнице количество аскорбиновой кислоты близко к тому, которое найдено у контрольных детей того же возраста или равно ему.

На количество аскорбиновой кислоты в моче оказывает влияние состав пищевых веществ. Все наши больные пользовались совершенно одинаковым пищевым режимом, поэтому разницы в приеме аскорбиновой кислоты с пищей не было. Что касается контрольных детей, то они также находились на специальном больничном режиме, в основном не отличавшемся от режима наших больных.

У наших больных определение аскорбиновой кислоты в моче мы производили с 1-го дня поступления в клинику, т. е. со 2-го и 3-го дня болезни. Суточное количество выделяемой аскорбиновой кислоты иногда определялось в 1,3—1,43 мг, до нуля оно никогда не падало, как у других исследователей (Гаккебуш). Для ликвидации гиповитаминоза мы давали своим больным аскорбиновую кислоту в растворе. Ввиду быстрой окисляемости раствор готовили не больше, чем на 2—3 дня. Из 185 обследованных больных 21 получал в качестве нагрузки аскорбиновую кислоту в различных количествах (от 40 до 300 мг в день) в течение 2—7 дней.

Ежедневное исследование мочи показало постепенное увеличение выделяемой с мочой аскорбиновой кислоты, начиная с 1,3—1,43 до 45,72 мг при насыщении. Ежедневная доза в 200 мг в течение 6 дней у части больных дала насыщение организма аскорбиновой кислотой.

У больного Б., несмотря на приемы в 100 мг аскорбиновой кислоты 3 дня подряд, количество выделяемой кислоты не поднялось выше 6,56 мг. У больного К. через сутки после второй нагрузки по 40 мг обнаружено 17,35 мг аскорбиновой кислоты в моче.

Эти примеры показывают, что для насыщения организма детей одного возраста, находящихся в одинаковых условиях, витамином С нужны далеко не одинаковые количества аскорбиновой кислоты.

Наши больные получали в общем от 100 до 1500 мг аскорбиновой кислоты на больного. Полное насыщение или близкое к нему (выделение 50% введенной аскорбиновой кислоты) мы получили у 2 больных. У 9 человек из 21 выделялось 30% принятой аскорбиновой кислоты.

Что касается терапевтического действия витамина С при дифтерии, мы полагаем, что если витамин С действует специфически, нейтрализуя диф-

терийный токсин, то под его действием у больных развивается меньше осложнений. Из осложнений у 164 больных, не получавших аскорбиновой кислоты, лимфадениты были у 61, дистрофия миокарда — у 38, нефроз — у 19, отит — у 13 и паралич мягкого нёба у 3 больных — всего 134 осложнения. По формам болезни осложнения распределяются так: при локализованной форме на 114 больных 50 осложнений, при распространенной форме на 28 больных 29 осложнений, и при токсической форме на 22 больных 55 осложнений (у некоторых больных было по два и больше осложнений). Следовательно, чем тяжелее форма дифтерии, тем больше было осложнений у больных, не получавших витамина С.

Принятая больными в качестве нагрузки аскорбиновая кислота снижала количество осложнений при всех клинических формах дифтерии. У больных с локализованной формой дифтерии, получавших аскорбиновую кислоту, осложнений не было, при распространенной форме осложнения были у 2 больных и при токсической — у 4 больных. Нефроз был среди получавших аскорбиновую кислоту при распространенной форме дифтерии у 2 больных из 2, а при токсической форме — у 2 из 8. Миодистрофия сердца отмечалась при распространенной форме у 2 больных и при токсической форме — у 4 из 8 больных. Кроме миодистрофии сердца и нефроза, у получавших аскорбиновую кислоту дифтерийных больных других осложнений не было. Да и эти осложнения были только при распространенной и токсической формах. По этому вопросу для окончательных выводов данных еще недостаточно, но о впечатлении говорить можно: повидимому, аскорбиновая кислота при дифтерии способствует уменьшению числа осложнений со стороны сердца, почек и нервной системы.

Выводы

1. В остром периоде дифтерийной интоксикации при разных клинических ее формах аскорбиновая кислота выделяется с мочей в незначительных количествах — от 1,3 до 1,5 мг в сутки.

2. С 3—4-го дня от начала заболевания количество аскорбиновой кислоты в моче постепенно нарастает и к 21—31-му дню доходит до 17,00—19,51 мг в сутки.

3. У детей 8 лет и старше, начиная с 3—4-го дня болезни, количество аскорбиновой кислоты, выделяемой с мочей, больше, чем у детей младшего возраста.

4. В период выздоровления больных количество аскорбиновой кислоты в моче постепенно увеличивается, но к моменту выписки — 15—17-й день болезни — до нормы не доходит; к норме оно приближается к концу месяца.

5. Аскорбиновая кислота в растворе, даваемая больным в качестве нагрузки регос в дозах от 100 до 1500 мг на больного, у части больных давала насыщение.

6. Аскорбиновая кислота, принятая в качестве нагрузки 21 больным, оказывала и терапевтическое действие, снижая количество осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. H a n k e, H. Vitamin C und Schilddrüse in ihren Beziehungen zur Knochenregeneration. Klin. Wchnschr., № 32, 1936.
2. O t t o, H. Die Behandlung der Diphtherie mit Ascorbinsäure. Klin. Wchnschr., № 15, 1936.
3. М а т у с и с, И. П. и Старостина, Н. Т. О С-гиповитаминозном состоянии при нарушениях функций пищеварительного тракта. Кл. мед., № 12, 1939.
4. G a s u i, J. V. Ueber die bactericide und antitoxische Wirkung des Vitamin C. Klin. Wchnschr., № 6, 1936.
5. G r e e n w a l d, M. u. H o r d e, K. Витамин С и дифтерийный токсин. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 32, 1935; реф. Центр. мед. журн., т. XVII, вып. 2, 1936.

6. Либов, А. Л. Витамин С и инфекция. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства, т. XI, вып. 3—4, 1939.
7. Otto u. Finger. Klin. Wchnschr., 1936; реф. Office Internat. d'Hyg. Publ. № 11, 1938.
8. Lorenz. Цит. по Gacyi. Klin. Wchnschr., № 6, 1936.
9. Widenbauer, E. u. Saret, S. Untersuchungen über die antitoxische Wirkung von Vitamin C auf Diphtherie-Toxin am Menschen. Klin. Wchnschr., № 32, 1936.
10. Бескоровайная, З. Г. Определение потребности в витамине С у здоровых по суточной экскреции его в моче. Сов. врач. журн. № 11, 1939.
11. Ефремов, В. В. Важнейшие авитаминозы человека. Медгиз, 1939.
12. Домбровская, Ю. Значение витамина С в физиологии и патологии детского организма. Сов. мед., № 19, 1940.
13. Рысс, С. М. Сов. врач. журн., № 11, 1940.
14. Gabba, E. Vitamin C Studien an Harn und Blut. Klin. Wchnschr., № 9, 1936.
15. Гаккебуш, П. В. Обмен витамина С при дифтерии и лечение токсической дифтерии витамином С. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства, т. XII, вып. 2—3, 1940.
16. Jangon, A. et Oproson, C. О метаболизме витамина С у детей. Revue franc. de Pediat., t. XIV, № 1, 1938; реф. Педиатрия, № 1, 1940.
17. Кривина, Е. А. Определение дефицита витамина С в организме. Каз. мед. журн. № 9, 1939.
18. Мирский, П. Д. Ягодичный симптом как один из ранних признаков гиповитаминоза. Клин. мед., № 4, 1940.
19. Lullo. Rif. med. v. LIII, 1937.
20. Gajdas, M. H. Compt. Rend. Soc. Biol., 6/V 1939; реф. Presse Med. № 38, 1939.
21. Лифшиц, Ц. А. Аскорбиновая кислота в крови и проба Роттера. Педиатрия, № 10, 1940.
22. Thaddea u. Hofmeister. Ztschr. f. Klin. Med., Bd. CXXXII, 1937.
23. Буккин, В. Н. Витамины. Распространение, природа и свойства, 1937.
24. Gyorgy, J. Klin. Wchnschr., № 6, 1935.
25. Gaidas, M. H. Compt. Rend. Soc. Biol., 1939; реф. Presse Med., № 38, 1939.
26. Schraeder, H. Dosage de la vitamine C dans le sang. Deut. med. Wschr. LXIV, 1938; реф. Office Internat. d'Hygiene publ., № 1, 1939.
27. Рысс С. М. Особенности клиники гиповитаминозов и авитаминозов в Ленинграде в 1941/42 гг. Доклад на конференции по алиментарной дистрофии и гиповитаминозам 26—27/XII 1942 г.
28. Гольдман, Я. Н. Клиника С-авитаминоза и физическая терапия его осложнений. Дисс. ГИДУВ 1941.