

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893. a. VIHIK 461 ВЫПУСК ОСНОВАНЫ в 1893 г.

ВОПРОСЫ ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ XXXVI



ТАРТУ 1978

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893. a. VIHİK 461 ВЫПУСК ОСНОВАНЫ в 1893 г.

ВОПРОСЫ
ФТИЗИАТРИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ

ТРУДЫ ПО МЕДИЦИНЕ XXXVI

Tartu 1978

Редакционная коллегия:

Ю. Аренд, Э. Васар (председатель), К. Гросс, К. Кырге, А. Ленцнер (зам. председателя), К. Пыдер, Я. Рийв, Ю. Саарма, Э. Сепп, И. Таммеорг, А. Тикк, Л. Тяхепыльд.

Ответственный редактор выпуска: Э. Тюри

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФТИЗИАТРА В УСЛОВИЯХ СНИЖЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Э. К. Кама

Министерство здравоохранения ЭССР

За последние десятилетия как в Эстонской ССР, так и в СССР в целом, а также в других развитых странах достигнуты значительные успехи в борьбе с туберкулезом [1—4].

Неуклонно уменьшаются заболеваемость, болезненность и смертность от туберкулеза. С улучшением эпидемиологической обстановки существенно изменилась и клиника туберкулеза [5—6].

Положительные сдвиги в эпидемиологии туберкулеза особенно показательны при сравнении заболеваемости и смертности в буржуазной Эстонии и в настоящее время.

В результате проведенных комплексных мероприятий по борьбе с туберкулезом на фоне общего повышения материального и культурного уровня жизни населения уже в середине 50-х гг. намечилось улучшение эпидемиологической обстановки в республике.

Начиная с 1953 года наблюдается постоянное снижение заболеваемости туберкулезом. В 1976 г. уровень заболеваемости туберкулезом составил лишь $9,3 \pm 0,34\%$ от уровня заболеваемости 1953 г. Особенно заметное снижение заболеваемости было достигнуто среди детей и подростков.

Заболеваемость туберкулезом среди детей за этот период сократилась в 100 раз и в настоящее время составляет лишь $1,0 \pm 0,26\%$ от уровня заболеваемости 1953 г.

На общем фоне снижения заболеваемости туберкулезом отмечается сдвиг заболеваемости в сторону более пожилого возраста, особенно среди мужчин, что отмечают и другие авторы [4, 7].

Анализируя динамику заболеваемости по возрасту и полу в расчете на 10 000 населения соответствующих возрастных групп, можно отметить снижение заболеваемости во всех возрастных

Таблица I

Распределение контингента больных на приеме у фтизиатра в %

Больные активным туберкулезом	28,3 ± 1,2%	Контактные	14,8 ± 0,91%	Лица VII диспансерной группы	3,3 ± 0,46%	Больные не-туберкулезными легочными заболеваниями	18,0 ± 0,99%	Другие консультативные больные	100,0%
Больные активным туберкулезом	26,0 ± 1,1%		2,3 ± 0,12%						

группах. Наиболее значительным оно было в возрастных группах от 0 до 14, от 15 до 19 и от 20 до 24 лет. Самая высокая заболеваемость среди мужчин отмечается в возрастных группах от 50 лет и старше, а среди женщин — в возрастных группах от 20 до 29 лет.

Для выявления закономерностей развития и прогнозирования динамики заболеваемости туберкулезом мы пользовались математическим методом регрессионного анализа. Математические уравнения обрабатывались на ЭВМ по разработанной нами программе.

Полученные нами данные позволяют прогнозировать дальнейшее снижение заболеваемости населения туберкулезом во всех возрастных группах.

Снижение заболеваемости и болезненности туберкулезом привело к значительному уменьшению нагрузки в диспансерах и изменению характера повседневной работы участкового фтизиатра. Несмотря на некоторое сокращение числа фтизиатрических участков, в течение последних лет постоянно уменьшалось среднее число больных активным туберкулезом, приходившихся на один участок.

В течение последних лет значительно изменилось также соотношение и удельный вес отдельных диспансерных групп, находящихся на учете у фтизиатра. Уменьшилось число больных активным туберкулезом и увеличилось число больных его неактивными формами, а также здоровых рентген-положительных лиц (VII группа).

Как явствует из проведенного нами исследования, из всех контингентов, находящихся под диспансерным наблюдением на фтизиатрическом участке, больные активными формами туберкулеза составляют $15,8 \pm 1,6\%$, неактивными формами — $31,3 \pm 1,9\%$,

контактные — $7,5 \pm 1,1\%$, рентген-положительные лица — $43,5 \pm 2,0\%$ и лица, отнесенные к 0-группе, — $1,9 \pm 0,57\%$.

Анализ контингента больных, которых фтизиатр принимает в течение дня, показывает, что только $26,1 \pm 1,1\%$ из них являются больными активным туберкулезом, $28,3 \pm 1,2\%$ — больными неактивными формами туберкулеза и $45,7 \pm 1,4\%$ лиц является нетуберкулезными (табл. 1). Эти лица, главным образом, относятся к больным хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Это закономерно, поскольку отмечается рост хронических неспецифических заболеваний легких.

Параллельно со снижением заболеваемости легочным туберкулезом за последние годы возрос удельный вес неспецифических легочных заболеваний и рака легкого, выявленных рентгенофлюорографическими обследованиями.

При этом следует отметить, что работа участкового фтизиатра приобретает все больше дифференциально-диагностический характер и уточнение диагноза легочного заболевания постепенно сосредоточивается в противотуберкулезных диспансерах.

Рост удельного веса неспецифических легочных болезней в противотуберкулезных диспансерах ставит задачу — повышать квалификацию фтизиатров по общей пульмонологии и внедрять шире в практику современные методы обследования легочных больных, улучшать дифференциальную диагностику.

Нагрузка участкового фтизиатра при 5-дневной рабочей неделе и ежедневном 3,5-часовом приеме больных составляла в 1976 г. 12,6 посещения в день, а часовая нагрузка — 3,6 посещения (в 1971 — 14,5 посещения в день, а часовая нагрузка — 4,14 посещения).

Основную часть на приеме у фтизиатра составляют больные, пришедшие на контроль для получения медикаментов или каких-либо документов, т. е. контингенты, которые не требуют больших затрат времени. Довольно много времени отводится на внедиспансерную работу (работа в поликлинике, здравпункте и т. д.).

По данным анализа, в том числе хронометража, участковые фтизиатры и противотуберкулезные диспансерные учреждения работают в настоящее время с недогрузкой. У участкового фтизиатра имеется неиспользованный резерв времени, составляющий в среднем $18,7 \pm 1,7\%$ рабочего времени.

Отсюда вытекает необходимость либо сократить штаты фтизиатрической службы, либо возложить на фтизиатров дополнительные обязанности.

Использовать высвобождающиеся резервы противотуберкулезной сети для профилактической работы считаем нецелесообразным, даже полностью переключив последних на профилактическую работу, нельзя обеспечить проведение профилактических

мероприятий в том объеме, в каком они осуществляются общей медицинской сетью, фтизиатр не может взять на себя функции врачей общей сети и санитарно-эпидемиологической службы.

В условиях значительного снижения заболеваемости туберкулезом возросла роль поликлиник в выявлении туберкулеза и снижается эффективность массовых флюорографических обследований при выявлении туберкулеза. Так, в 1970 г. из общего числа выявленных больных массовыми рентгенофлюорографическими обследованиями было обнаружено $60,1 \pm 1,8\%$ больных, а в 1976 г. — только $40,8 \pm 2,1\%$ больных. Остальные больные выявляются главным образом при обращении в поликлинику. Подобную динамику в условиях снижения заболеваемости туберкулезом и регулярно проводимых рентгенофлюорографических обследований населения наблюдают и другие авторы [8, 9]. Таким образом, в условиях снижения заболеваемости туберкулезом роль общей сети и особенно поликлиник в выявлении и профилактике туберкулеза не снижается, а наоборот, возрастает.

Сократившаяся нагрузка фтизиатров дала возможность поставить перед ними дополнительные задачи по выявлению лиц, угрожаемых по туберкулезу, и проведению среди них специальных профилактических мероприятий. Так, начиная с 1972 г. в Эстонской ССР, начали выявлять рентгеноположительных лиц и проводить среди них профилактические мероприятия. На основании опыта Эстонской ССР с 1974 г. диспансеризация рентгеноположительных лиц (VII диспансерной группы) была введена по всей стране.

В связи с постоянным снижением заболеваемости туберкулезом и уменьшением нагрузки в диспансерах необходимо определить дальнейший путь развития противотуберкулезной службы.

Для дальнейшей успешной работы в борьбе с туберкулезом мы считаем целесообразным сохранить в каждом городе и районе существующие противотуберкулезные учреждения и штаты фтизиатров. Поскольку работа фтизиатра уже сейчас в значительной мере преобразовалась в пульмонологическую, представляется вполне обоснованным использовать высвобождающиеся резервы противотуберкулезной сети для оказания специализированной медицинской помощи больным хроническими неспецифическими заболеваниями легких. По этому пути уже пошел ряд социалистических стран (10, 11).

Из двух возможных путей развития медицинской помощи больным хроническими неспецифическими заболеваниями легких — создания самостоятельной сети или соответствующего расширения профиля существующей противотуберкулезной организации — последнее является более рациональным. В той или иной степени ими осуществляется выявление, дифферен-

циальная диагностика, а также лечение отдельных категорий больных и широкая консультативная помощь.

На базе противотуберкулезного диспансера имеются лучшие возможности для исследования пульмонологических. В пользу этого говорит и то обстоятельство, что многие из этих больных ранее перенесли туберкулез, сохранив метатуберкулезные изменения в легких.

Постепенное объединение фтизиатрической и пульмонологической помощи на базе существующих противотуберкулезных учреждений является не только рациональным и научно-обоснованным разрешением назревшего вопроса, но и несет с собой безусловную экономическую выгоду. Тем самым определяются и перспективы развития фтизиатрии в условиях снижения заболеваемости туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буренков С. П. Борьба с туберкулезом на современном этапе. — Пробл. туб., 1974, № 4, 1—7.
2. Хоменко А. Г. Основные направления в борьбе с туберкулезом. — В сб.: Мат. 9-ой респ. конф. ЭССР по фтизиатрии и пульмонологии. Таллин, 1975, 10—11.
3. Horwitz, O. Effektivität von Massnahmen in der Tuberkulosebekämpfung. — Prax. Pneumol., 1974. Sonderheft, 862—870.
4. Genz, H. Möglichkeiten und Grenzen konsequenter Tuberkulosebekämpfung dargestellt am Beispiel der Tschechoslowakei. Fortschr. Med., 1974, H. 28, 1124—1127.
5. Кочнова И. Е. Значение эндогенной реактивации и экзогенной суперинфекции в развитии послепервичного туберкулеза. — Сов. мед., 1972, № 4, 7—9.
6. Рабухин А. Е. Современные аспекты патогенеза и клиники туберкулеза. — Клин. мед., 1974, № 12, 3—11.
7. Рейнвальд А. А. Туберкулез легких у лиц в возрасте старше 50 лет. Автореф. дисс. докт. Тарту, 1971.
8. Маргулис Н. Ю., Аданина Н. И., Давыдова Н. И., Дерюшев С. А., Карабачус С. С., Лившиц С. И., Рязанцева И. М., Уткина Д. В. Выявление туберкулеза органов дыхания у взрослых. — Сов. мед., 1974, № 2, 119—123.
9. Dahlström, G. Discussion. Bull. Int. Un. Tuberc., 1974, V. 49, Suppl. 1, 65.
10. Trefny, J. Epidemiologische Entwicklung der nicht-tuberkulösen Krankheiten der Atmungsorgane in der Tschechoslowakei. Mochr. Lungenkrkh. Tuberk.-Bekämpf., 1971, Bd. 14, 38—144.
11. Mashur, H. Einige wichtige Kennziffern aus der Arbeit der Poliklinischen Abteilungen für Lungenkrankheiten und Tuberkulose der DDR im Jahre 1973. Z. Erkr. Atmungsorgane, 1974, Bd. 141, 81—86.

ON ACTIVITY OF PHTHISIOLOGIST IN CONDITIONS OF DECREASING MORBIDITY OF TUBERCULOSIS

E. Kama

Summary

Since 1953 a steady decrease in the incidence of tuberculosis is registered in the Estonian SSR. In 1976 it was 9.3% as compared with the incidence in 1953, being only 1.0% among children. Most liable to fall ill are men of 50 years and over and women between 20 and 29 years. A further decrease is foreseen in all age groups.

In recent years the character of the every-day work as well the load of phthysiologists have undergone an essential change. Out of all dispensarized persons, patients with active tuberculosis comprise 15.8%, those with inactive process make 31.3%, contacts 7.5%, X-ray positive persons 43.5% and O-group persons 1.9%. Out of persons visiting a phthysiologist during a day 26.1% suffer from active tuberculosis, 28.3% have inactive forms, whereas 45.7% are nontuberculous patients.

A phthysiologist's daily work load was 12.6 patients during a reception time of 3.5 hours. This makes 3.6 patients an hour on the average.

The future decrease in the incidence of tuberculosis makes it necessary to lay down the trends of development of the present system of organization in the field of tuberculosis. It is recommendable to maintain tuberculosis dispensaries in each district and town and make them to receive pulmonological patients. Nowadays contemporary phthysiology has also to deal with differential diagnosis and the treatment of patients with nonspecific lung diseases.

PLANNING AN INFORMATION SYSTEM FOR A NATIONAL TUBERCULOSIS PROGRAMME

A. Härö, P. Tani and H. Sillastu

Department of Planning and Evaluation, National
Health Administration, Helsinki

Department of Pulmonary Diseases of University
Central Hospital, Helsinki

Department of Internal Diseases, Tartu State University, Tartu

1. Introduction: systems concept

The idea of having e. g. statistics which serve the administration and management of national health programmes is definitely not a new one. But in recent times more and more interest has been devoted to the intentional planning of such services and the term "information system" is generally used. There is reason to devote some attention to the definition of the word "system" which is commonly used. A system does not in this connection mean organized, methodical but solely a group of parts or objects working together for the purpose. The parts or components of a system can be concepts (like health), ideas (e. g. equity), objects (e. g. hospital) and persons (e. g. physician). Together these form a "whole" in which all components are interacting, either supporting or controlling each other. The element that makes interaction possible is information. In this connection the word information should be understood in its widest possible scope. The components of the system again are systems (subsystems) and any system is a part of a greater one, usually even of numerous ones.

2. Modern management

The system concept has numerous theoretical and practical applications in different fields [1, 2]. A very promising area is the application of systems concepts in management. Modern or "scientific" management which operates the system as a whole

is called systems management or management by systems [5]. Its real domain are complex projects in which the systems approach fosters a way of thinking which focuses the main attention on the real ultimate goals of the programme as a whole. Management is a function which aims to guide the systems as a whole into a planned direction.

Management can again be seen as a system, partly formal (administration), partly informal (pressure groups, e.g. voluntary associations) and its main products are instructions how to behave in respect to the other subsystems. Information system is the generic name of all such activities which take care that the management has relevant information when making decisions. The establishment, maintenance and development of the information system is an important and highly specialised function in its own right. Revealing in this respect is the tendency to use the term "information service" of such units which have responsibilities [3].

The essential element in management are decisions, and actually they are mainly instructions based on information of different kinds. One of the most difficult problems of management is to determine a balance between efficiency and effectiveness whenever the two oppose each other. And in the health field they often are. Often one sector is undeniably efficient, but consumes resources which, if used differently, could markedly increase the objective achievement. A wellknown example is the situation in which, due to sophisticated curative services, too little is left for preventive activities, more vital for the effectiveness of the health programme as a whole [8]. This example is relevant also in the field of tuberculosis.

3. Planning the information system

Again the word planning has different meanings. Generally speaking all decisions require some preliminary considerations which can be labelled as planning. But more formalised use of plans in administration dictates also that the planning is more formal. In each organization (e.g. society) the decision-making is a specific process and the planning is accordingly different.

A planning process which is shown to be suited to one type of society cannot serve as well in another society, except when the decision-making procedure as a whole is accordingly modified. The same is in principle true concerning information services for these activities. However, there are numerous principles which are valid in all circumstances. This statement is especially true if the objective is to plan information services [7].

The discussion can be initiated with some comments about what the information and information services are not: the infor-

mation does not mean routine statistics and tabulated data solely. The information system incorporates in principle all possible methods or "channels", which can produce answers to questions of the decision-makers.

Routine statistics, different kinds of registers and reliable opinions are very natural components of the information system. It also includes published information of other relevant situations and of course research and surveys of different types. All these have their merits and limitations, and their expected use dictates what method is the most suitable (4). There is hardly reason to add that in principle: The information system is not identical with a computer system.

It is also erroneous to think that decisions are solely based on quantitative or qualitative measurements. In reality the management takes into account value judgements, intuitive predictions, past subjective experiences, etc. But in practice the information production system is usually delineated more narrowly.

The planning of information content, in other words answering the question what should be known is not a technical or scientific problem. The statisticians, epidemiological researchers and other experts have something to add, but: Primarily responsible planners of information "content" are the representatives of management.

If this is translated into more practical terms it means that in order to have such information which really makes the tuberculosis programme effective the responsible administrators should personally think what is needed, not solely rely on measurements, primarily intended to serve quite other (e.g. "scientific") purposes.

The information for management should naturally be reliable and relevant but these terms are **not** in this connection identical with scientific exactness and scientific value. There are exceptions but very often: Relatively crude but in principle correct measurements at the right time are more helpful than exact results of research, available when the decision is made.

The same information is **not** always required.

In problematic situations quite other items of information are urgent than in normal "routine" management. The statistical systems have a tendency to collect facts which were needed when the activities were initiated. Much less attention is devoted to problems which become topical at later stages of the programme. In a well planned information system these aspects are balanced because both are needed.

4. The formulation of programme

A prerequisite of the successful planning of an information system is a reasonably exact and valid description of the pro-

gramme to be served. Tuberculosis activities can be understood as a programme even in cases where they formally are not represented as such. In most cases the "system" if antituberculosis activities includes components which are important but cannot be directly manipulated. In order to serve information planning a description of activities should be as inclusive as possible and of minor importance is the problem who actually makes the decisions in the formal sense.

Contrary to expectations, a description of a national tuberculosis programme which is accepted by all interest groups is difficult to produce. This is understandable because we usually see the relevant aspects of the system differently, and our values have not the same priority order. Older and new methods are applied at the same time and it is difficult to stop a routine which has been applied for a long time with relative success. One of the benefits of a formally confirmed plan is the fact that it introduces a way of thinking going along the same lines throughout the system as a whole.

As usual it is easier to be critical than to give useful suggestions on how to formulate a national programme for these purposes. A national tuberculosis programme can be a formal statement, but in reality more essential is that: The decision-makers at all levels should understand and accept the programme in principle, i. e. to have comparable "mental models" as a basis of decisions.

The minimum requirement is that those responsible for an programme and/or "mental models" into defineable inputs and outputs of resources or services.

5. Control or eradication model?

The managerial decisions are in principle based on evaluative considerations of efficiency and effectiveness. These two aspects are based on different "models" and require different types of information. The "goal attainment model" is interested in effectiveness and usually mainly relies on epidemiological measurements. For practical management purposes a "control model" which focuses attention on efficiency, on the correct use of resources, is at least as relevant. Finances, personnel, produced services and other measurements, uninteresting to an epidemiologist, are valid indicators in this model, which basically sees the activity as a continuous service to be controlled.

In the field of tuberculosis this dichotomy is important. Traditionally the antituberculosis programmes have been "control" programmes. This is natural e. g. due to the very long time period which a successful campaign requires. The modern methods of prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis make a "good attainment model", aiming at the eradication of tuberculosis as a public health problem, a feasible alternative at least in more developed countries.

There are many reasons to formulate a statement of national policy concerning tuberculosis. One of these is the fact that makes it possible intentionally to plan information services which enable us to plan a purposeful management in order to achieve the goals defined in the programme.

6. Decision simulation approach

Planning an information system requires organised team-work. For instance, the Scandinavian countries have cooperated in the field of health statistics and especially concerning the methods of defining the information content. In order to achieve a cooperation between pragmatic administrators, research oriented epidemiologists and statisticians a special methodology labelled as "decision simulation approach" has been introduced (6). The idea is to form teams composed of decision-makers, experts, and information specialists which analyses a suitable sector of services (e. g. tuberculosis services) and try to simulate the decisions which are or should be made if the stated goals of programme are to be achieved. In practice different alternative programmes can be discussed. The focus of interest are not formulated decisions but solely: what should be known if any decision is made properly. The question of: Who actually makes the decision can also be avoided. Special attention should be devoted to no-decision, e. g. in situations in which something is continuously made or not made without any changes. Such a simulation can be conducted in such a way that different alternatives can be discussed constructively without undue criticism from any type of experts. Questions like what should be known, how exactly, how often, how presented, etc. can be answered logically. The leading role has been given to the decision-makers because they are the sole experts in the most important problem of "knowing what should be known". The decision simulation team can form a picture of the critical decisions needing specified information and which information is less useful from the point of view of programmes.

The approach can be used at any level but is especially suited to national programmes. The role of data in a technical sense and take care that the produced information, e. g. statistics, is suited for other valid purposes (e. g. international comparisons).

The decision simulation approach has a limited objective and does not aim to produce quantifiable models. But of course the first steps also in such activity are the situational analysis and understanding of the programme. In principle, models which either indicate what should be known or actually use measurements in managerial problems can be composed only by such experts who know thoroughly the problem, which in most cases means that the top managers should take part in such activities.

7. Conclusive remark

There is hardly any investment in the health field having a more favourable cost/benefit ratio than proper planning of information services. And this is especially true in relation to tuberculosis.

REFERENCES

1. Ackoff, R. L. The Systems Revolution. Long Range Pl., 1974, V. 7, No. 6, 2—20.
2. Ackoff, R. L. Towards a System Concept. Management Science, 1971, V. 17, No. 11, 661—671.
3. Bodenham, K. E., Wellman, F. Foundations for Health Service Management. Occasional Hundreds 3. Oxford Univ. Press. London, 1972.
4. Härö, A. S. Planning Information System for Health Services. Meth. Inf. Med., 1972, V. 11, No. 1, 1—8.
5. Johnson, R. A., Kast, F. E., Rosenzweig, J. E. The Theory and Management of Systems. McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo, 1973.
6. Nordic Medical Statistical Commission: Planning Information Services. Stockholm, 1973.
7. World Health Organization Statistical Indicators for the Planning and Evaluation of Public Health Programmes. WHO Techn. Rep., 1971, No. 472.
8. World Health Organization: Report of the Technical Discussions at the 19th World Health Assembly. The Collection and Use of Health Statistics in National and Local Health Statistics in National and Local Health Services. WHO Techn. Disc., 1966, A 19/6.

ПЛАНИРОВАНИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПРОГРАММЫ

А. С. Хэре, П. А. Тани, Х. А. Силласту

Резюме

В работе анализируются значение информационной системы и различные ее аспекты — системная концепция, вопросы современного лечения, планирование, формулировка программы, а также вопросы контроля и обобщения с учетом точки зрения современной медицинской статистики и группового решения проблемы.

THE INFLUENCE OF THE THYROID ON TISSUE AND HORMONAL CHANGES IN GUINEA-PIG TUBERCULOSIS

H. Sillastu, P. Tani and V. Sillastu

Department of Pulmonary Diseases, University Central Hospital, Helsinki
Department of Internal Diseases and Department of Pathological
Anatomy and Forensic Medicine, State University of Tartu

The pathogenesis of tuberculosis is essentially connected with the influence of the neuro-humoral system. The changes in the hormonal homeostasis may affect the resistance of different species, including man, to tuberculosis [1—5]. Among various endocrines attention has also been paid to the role of the thyroid gland [5—12]. Our previous papers [13—16] have also been devoted to this problem — to the role of hypothyroidism and hyperthyroidism in experimental tuberculosis.

The changes in the function of one endocrine gland are inter-related with the others. These interrelations are pluriglandular in character with the primary importance of responses from the pituitary and adrenal cortex. The investigation of interrelations of different endocrines along with the estimation of pathological tissue changes would more thoroughly explain the influence as well as the response of the hormonal equilibrium on tuberculosis. This includes also a possibility of a more detailed study of the role of hypothyroidism on guinea-pig tuberculosis as well as of the influence of triiodo thyronine-treatment. Big doses of the thyroid hormone were used in our earlier research [15, 16]. The results may essentially depend on the intensity of the rise in the thyroid function. This made it necessary to conduct a complimentary investigation with the use of small doses of triiodothyronine. This was also the aim of the present paper which is simultaneously the direct continuation of our earlier research.

For studying interrelations of different endocrines radioactive isotopes are frequently used. Among those radioactive phosphorus (^{32}P) is one of the general use [17, 18]. In the selection of ^{32}P for the above-mentioned purpose in the present investigation the experience of Lehto [19], Tiisala [20] and Pantzar [21] was

taken into account since their investigations, like the present study, were carried out in the laboratory of the Department of Forensic Medicine, University of Helsinki.

Material and Methods

Experiments were carried out on 150 male guinea pigs in two parts: 1) experiments with hypothyroidism and 2) experiments with triiodothyronine-treatment.

Experiments with hypothyroidism. Experiments were performed on 70 male guinea pigs weighing 420—490 grams. In 50 animals a total thyroidectomy was performed. Twelve of them died during the operation or immediately after and five later. The tissues of the removed thyroids were checked histologically. Twenty animals were not thyroidectomized, they were for control.

The operated animals were kept for 8 weeks (56—58 days) on ordinary food to form the state of hypothyroidism. The control animals were observed simultaneously. The previous data of the first author in present investigation (13,14) were taken into consideration in determining the formation of hypothyroidism on the basis of changes in oxygen consumption and weight. Therefore, the measurements of oxygen consumption were not conducted and the changes in weight were only registered.

Experiments with triiodothyronine-treatment. Experiments with triiodothyronine-treatment were performed on 80 male guinea pigs weighing 450—580 grams. L-triiodothyronine (T_3) was used to influence the hormonal balance. The hormone was administered subcutaneously in two different groups of animals. 40 guinea pigs were given 25 micrograms 4 days in succession and 10 micrograms every second day for 3 weeks. This constituted 3.5 initial weeks of the observation. The other 40 guinea pigs were given hormone in the same way, but in a bigger dose: 50 micrograms for 4 days and 25 micrograms every other day for 3 weeks. 6 animals of the latter 40 died during the treatment with T_3 . 30 guinea pigs without the administration of T_3 were used as controls.

Previous observation and experience of the first writer in this investigation was taken into account in the administration of T_3 . This included the usage of equal doses of T_3 in guinea pigs of the same weight. In these experiments in order to make a more precise estimate of the degree of the hyperthyreotic state, the oxygen consumption was measured simultaneously with the weight. The results of the experiments showed that the administration of minor T_3 dose causes neither a noticeable decrease in weight nor an increase in oxygen consumption within the period of the administration mentioned above. Only a minimal decrease and increase in both indices occur. The administration of the major T_3 dose during the same period of administration induces

of slight decrease in weight as well as an increase in oxygen consumption (usually up to 10—15%). On the basis of these observations the measurements of oxygen consumption were not registered and the changes in weight were only established.

Inoculation. Twenty thyroidectomized animals were inoculated 8 weeks (56—58 days) after the total thyroidectomy as well as 40 triiodothyronine-treated (20 animals of both group) after the administration of T_3 according to the above-mentioned schedule. Simultaneously were inoculated also 20 control animals (controls for the both series of experiments with the estimation of the corresponding time of the observation). 13 thyroidectomized and 34 triiodothyronine-treated animals (20 and 14 respectively) were not inoculated. They were under the observation simultaneously with the inoculated guinea pigs and were subject to control in estimating and comparing the changes in weight during the experiments. The strain of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv maintained in IUTM medium [22] was used. The inoculation was made subcutaneously into the inferior side of the left thigh with a dose of 10^{-5} mg per 1 ml (wet weight). The experience of Lehto [19] and Kokkonen (23) was observed when the animals were inoculated.

After the inoculation, the animals of both the first and second groups in experiments with T_3 -treatment were given 10 and 25 micrograms of T_3 three times a week respectively.

Three thyroidectomized and inoculated and seven T_3 -treated and inoculated guinea pigs (six of them were given the major T_3 dose and one the minor) died during the experiments. The each of them characteristic specific changes were found upon autopsy.

Radioactive phosphorus and its application. ^{32}P was received from the Norwegian Institute of Atomic Energy in Oslo as a carrier-free solution with an activity of 20 $\mu Ci/ml$. ^{32}P was administered intramuscularly into the right thigh exactly 60 minutes before the killing of the animals in a dose of 0.05 μCi per 1 g of body weight. The experience of Lehto [19], Tiisala [20] and Pantzar [21] was observed in the administration of ^{32}P to the animals.

Killing and dissection of the animals. All animals were killed by decapitation 21 and 49 days after the inoculation. The whole duration of the experiments was correspondingly 11 and 15 weeks in experiments with hypothyroidism and 6.5 and 10.5 weeks in experiments with T_3 -treatment. It consisted of the period of the formation of the hypothyreotic state (8 initial weeks) and of the period after the inoculation (correspondingly 3 and 7 additional weeks) in experiments with hypothyroidism and of the period of 3.5 initial weeks and of the period after the inoculation (correspondingly 3 and 7 additional weeks) in experiments with T_3 -treat-

ment. The investigation of Lehto [19] was taken into account in determining the time of killing the animals.

In killing the blood was removed through the cervical blood vessels. In each animal 0.02 ml of blood was micropipetted to the filter paper on an aluminium planchet for the measurement of radioactivity. The endocrines were dissected in the following order: thyroid, pituitary (in which the anterior lobe was only taken), adrenals and testes. The organs were weighed in torsion balance after the removal of macroscopic connective and fat tissue. Specimens (anterior lobe in the case of the pituitary and cortical part in the case of the adrenal), possibly of identical size and shape were taken for the measurement of radioactivity.

Measurement of radioactivity. The radioactivity of the specimens (placed on an aluminium planchet) was carried out within 24 hours by means of an automatic bell-type Geiger-Müller counter. 1000 impulses were counted from each specimen.

The measurement of radioactivity of different organs makes it necessary to pay attention to the concentration of ^{32}P in the blood. Differences in the absorption conditions in different animals may also cause differences in the short time uptake per mg of organ. For this reason different authors [21, 24, 25] have expressed the radioactivity of each organ in the form of the ratio

$$\frac{\text{counts per min per 1 mg of organ}}{\text{counts per min per 1 ml of blood}}$$

This ratio has been also used in the present study. The quotient, which expresses the capacity of the organ to concentrate ^{32}P from the blood during the uptake period is termed uptake of ^{32}P by the organ. Simultaneously the counts per min per 1 mg of the organ are stated in parentheses in the tables.

Degree of the pathological findings. The degrees of pathological findings were determined using principally the method applied by Türi [26]. The macroscopical changes in the lungs, liver, spleen, mesenteric lymph nodes, at the inoculation site and peritoneum, in the inguinal lymph nodes and testes were examined. The degree of the lesion was expressed by giving one of the following scores: 0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 and 4.0. The inguinal lymph nodes formed an exception, for which the maximum score was 2.0. The sum total of the scores represented the individual damage in each animal. Its maximum possible per animal was 26.0. Liver, spleen, adrenal and testis specimens were taken for histological examination. Neutral formalin was used as fixative. The slides of each specimen were stained with hematoxylin-eosin by van Gieson method. In each slide the following components were determined: the foci of epithelioid cells, the network of collagen fibers, the giant cells and necrobiosis or

caseous necrosis. The degree of each component was expressed by giving one of the following scores: 0.0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 and 3.0. The sum total of the scores represented the individual damage in each animal. Its maximum degree possible per animal was 24.0.

Effect of thyroidectomy and T_3 -treatment. Hypothyroidism and T_3 -treatment may cause changes in the weight of the thyroid, spleen and adrenals [5, 27, 28]. In order to examine this action 10 healthy male guinea pigs with a weight of 430—485 grams were killed. Their weight of the corresponding organs was determined in milligrams/100 g of body weight. The means were compared with those of hypothyreotic (thyroidectomized) not inoculated and T_3 -treated not inoculated animals. The comparative analysis of weights of inoculated guinea pigs was not conducted because of the possible influence of the specific changes on the weight of the organs concerned.

The influence of thyroidectomy and T_3 -treatment on the weight of the thyroid, spleen and adrenals is given in Table 1. The results indicate that in case of hypothyroidism the weight of the spleen was dropped and the adrenal weight was risen. These changes were significant already in the case of shorter duration of hypothyroidism, i. e. in animals who were observed simultane-

Table 1

Mean weight of thyroid, spleen and adrenals in healthy, in thyroidectomized not inoculated and in triiodothyronine-treated not inoculated animals

Animals	No. of cases	Mean weight (mg/100 g of body weight)		
		thyroid	spleen	adrenals
Healthy	10	13.93	147.60	33.65
Thyroidectomized, not inoculated				
Observation period				
a) 11 weeks	7	—	123.29**	40.31*
b) 15 weeks	6	—	116.33**	42.18**
T_3 -treated, not inoculated				
Observation period				
a) 6.5 weeks				
treated with minor T_3 dose	10	11.56**	169.90	45.61**
treated with major T_3 dose	7	12.04**	178.71**	53.81**
b) 10.5 weeks				
treated with minor T_3 dose	10	12.01*	158.40	50.27**
treated with major T_3 dose	7	12.30*	161.29	44.87*

Note: (p) Significance of the difference between the mean weight in healthy animals and corresponding mean in thyroidectomized and T_3 -treated not inoculated animals.

Asterisks: * significant ($p < 0.05$), ** highly significant ($p < 0.01$). Values $p \geq 0.1$ are not expressed.

Table 2

Mean percentile changes of body weight in control and thyroidectomized animals during different periods of observation

Observation period	Not operated controls inoculated	Thyroidectomized animals	
		inoculated	not inoculated
Observation period of 11 weeks			
No. of cases	10	8	7
Mean percentile changes during			
— 8 initial weeks	+33.2	+34.7	+36.2
— 3 additional weeks	+1.3	+2.2	+15.3**
Observation period of 15 weeks			
No. of cases	10	9	6
Mean percentile changes during			
— 8 initial weeks	+28.6	+32.3	+31.2
— 7 additional weeks	—6.3	+2.2**	+19.3**

Note: Means (%) after 8 initial weeks express the comparison with the data of the first day of observation. Means (%) after 3 and 7 additional weeks express the comparison with the data before the inoculation or with corresponding time of the observation in not inoculated animals.

(p) Significance of the difference between the mean of thyroidectomized animals and corresponding mean of not operated controls. See asterisks to Table 1.

ously with inoculated guinea pigs in experiments lasting 3 weeks following the inoculation. If the duration of hypothyroidism (the animals, who were observed simultaneously with inoculated guinea pigs in experiments lasting 7 weeks following the inoculation) was longer, the changes in the weight were more prominent and significant.

The changes in the weight of the thyroid and adrenals under the influence of T_3 were rather considerable (Table 1). The decrease in the weight of the thyroid and the increase in the weight of the adrenals were significant. In the weight of the spleen there was a tendency towards increase. The latter was significant in experiments with a major T_3 dose.

Table 2 lists data on the weight of the animals before the inoculation and before killing in experiments with hypothyroidism. The findings indicate that the increase in weight in the thyroidectomized animals of both series 8 weeks after the total removal of the thyroid gland did not significantly differ from that in the control-animals. Evidently, the operation trauma is important here since the fall in weight took place in all thyroidectomized animals subsequent to surgery. The drop was followed by a rise. On the other hand, a constant rise in weight occurred in non-

Table 3.

Mean percentile changes of body weight in control and triiodothyronine-treated animals during different periods of observation

Observation period \ Animals	No. of cases	Mean change (%)	
		after initial observation	after additional observation
Not-treated controls, inoculated			
Observation period			
a) 6.5 weeks (3.5 initial + 3 additional weeks)	10	+11.4	+1.3
b) 10.5 weeks (3.5 initial + 7 additional weeks)	10	+9.6	-6.3
T ₃ -treated animals, inoculated			
Observation period			
a) 6.5 weeks (3.5 initial + 3 additional weeks)			
treated with minor T ₃ dose	10	+1.0**	+1.6
treated with major T ₃ dose	8	-6.1**	-3.3
b) 10.5 weeks (3.5 initial + 7 additional weeks)			
treated with minor T ₃ dose	9	+4.1**	+0.4*
treated with major T ₃ dose	6	-8.5**	-10.7
T ₃ -treated animals, not inoculated			
Observation period			
a) 6.5 weeks (3.5 initial + 3 additional weeks)			
treated with minor T ₃ dose	10	+3.7**	+5.1
treated with major T ₃ dose	7	-8.4**	-5.8*
b) 10.5 weeks (3.5 initial + 7 additional weeks)			
treated with minor T ₃ dose	10	+4.7**	+7.2**
treated with major T ₃ dose	7	-5.1**	-7.2

Note: Means (%) after initial observation (3.5 weeks) express the comparison with the data of the first day of experiments. Means (%) after additional observation (3 and 7 weeks) express the comparison with the data before the inoculation or with the corresponding time of the observation in not inoculated animals.

(p) Significance of the difference between the mean of T₃-treated and corresponding mean of not treated controls. See asterisks to Table 1.

operated animals. A more, definite margin between the weights of different groups was noticeable before killing. The increase in weight at that period was considerable in hypothyreotic animals who were not inoculated, whereas it was considerably less expressed in animals inoculated with tuberculosis.

The data of changes of weight of the animals before the inoculation and before the killing in T₃-treated animals are presented in Table 3. The findings indicate that a slight increase in weight developed in animals treated with a minor dose of T₃ within 3.5 weeks of both series. On the other hand, a slight

decrease in weight took place within the same period in animals, treated with a major T_3 dose. This is in accordance with our earlier observations. A small increase in weight is still present before killing in animals who received the minor T_3 dose. Furthermore, the fall in weight is common characteristic for the guinea pigs treated with the major T_3 dose.

Results

Experiments with hypothyroidism

Macroscopical changes. The data in Table 4 reveal that the different indices of the lesion were relatively higher in thyroidectomized animals than in the controls. The differences were less

Table 4.

Macroscopic findings in control and thyroidectomized inoculated animals

Organ-tissue	Maximum score possible for 1 animal	Mean pathological changes			
		3 weeks after inoculation		7 weeks after inoculation	
		not operated controls (10 cases)	operated animals (8 cases)	not operated controls (10 cases)	operated animals (9 cases)
Lungs	4	0.45	0.44	1.40	1.66
Liver	4	1.15	1.37	1.40	2.22**
Spleen	4	1.25	1.50	2.20	2.67
Mesenteric lymph. nodes	4	0.25	0.62**	0.75	1.44**
Inoculation site and peritoneum	4	0.65	1.25**	1.55	2.33**
Testes	4	0	0	0.25	0.78*
Inguinal lymph. nodes	2	0.55	0.75	0.70	0.78
Individual damage = sum total in each animal	26	4.30	5.93*	8.25	11.88**

Note: (p) Significance of the difference between the mean of thyroidectomized inoculated animals and corresponding mean of not operated inoculated controls. See asterisks to Table 1.

expressed in experiments lasting three weeks (21 days) and more noticeable in those lasting seven weeks (49 days). The lesion of the mesenteric lymphatic nodes, inoculation site and peritoneum was relatively bigger. This in its turn also depends on the method of inoculation. The total gross lesion of the thyroidectomized animals of both series was significantly more expressed as compared with the control animals.

Table 5.

Microscopic findings in control and thyroidectomized inoculated animals

Organ	Maximum score possible pro 1 animal	Mean pathological changes			
		3 weeks after inoculation		7 weeks after inoculation	
		not operated controls (10 cases)	operated animals (8 cases)	not operated controls (10 cases)	operated animals (9 cases)
Liver					
Productive reaction consisting of	9	1.50	1.44	3.10	2.88
— epithelioid cells	3	1.10	0.94	1.70	1.44
— collagene fibers	3	0.40	0.50	1.10	1.22
— gigant cells	3	0	0	0.30	0.22
Necrosis	3	0.21	0.25	0.10	0.78**
Spleen					
Productive reaction consisting of	9	2.30	2.62	4.20	4.78
— epithelioid cells	3	1.30	1.37	2.60	2.56
— collagene fibers	3	1.00	1.25	1.20	1.22
— gigant cells	3	0	0	0.40	1.00**
Necrosis	3	0.20	0.88*	0.70	1.78**
Individual damage	24	4.21	5.19	8.10	10.23*
= sum total in each animal					

Note: (p) Significance of the difference between the mean of thyroidectomized inoculated animals and corresponding mean of not operated inoculated controls. See asterisks to Table 1.

Microscopical changes. Table 5 shows the microscopical findings in the liver and spleen. The results reveal that the specific lesion in the liver and spleen in the hypothyreotic animals of the three weeks series did not essentially differ from the control animals. The differences were very small except for the necrosis in the spleen. The latter was significantly bigger in the case of hypothyroidism.

The specific changes were considerably more expressed in the animals of the seven weeks series. In these animals the lesion was significantly higher in the case of hypothyroidism. This has been proved not only on the basis of the values of mean individual damage, but also by the findings of different components estimated in the histological picture. Necrosis dominated in the spleen as well as in the liver.

The results of the microscopical examination also revealed some specific changes in the testes of 2 guinea pigs of the seven

weeks series of which one was a control animal, the other a hypothyreotic one. The lesion was more expressed in the latter.

There were no specific lesion found in the suprarenal glands.

Table 6.

Mean ^{32}P concentration of blood in different groups of animals

Animals	No. of cases	Mean ^{32}P concentration in blood
Healthy	10	23.8 $\pm$ 3.90
Thyroidectomized, not inoculated		
Observation period		
a) 11 weeks	7	28.6* $\pm$ 3.80
b) 15 weeks	6	35.3** $\pm$ 4.09
Not operated controls, inoculated		
Observation period		
a) 11 weeks	10	29.6** $\pm$ 3.70
b) 15 weeks	10	32.5** $\pm$ 3.82
Thyroidectomized, inoculated		
Observation period		
a) 11 weeks	8	27.8* $\pm$ 3.74
b) 15 weeks	9	36.7** $\pm$ 8.21

Note: ^{32}P concentration in blood is expressed by counts per min per cu. mm of blood.

(p) Significance of the difference between the mean ^{32}P concentration in blood in healthy animals and corresponding mean in not operated inoculated controls and in thyroidectomized inoculated animals. See asterisks to Table 1.

Table 7.

Mean uptake of ^{32}P by different endocrines in healthy and thyroidectomized not inoculated animals

Animals	No. of cases	Anterior lobe of the pituitary		Adrenal		Thyroid		Testis	
		mean	%	mean	%	mean	%	mean	%
Healthy	10	1.48 (34.8)	—	1.59 (36.7)	—	1.06 (24.9)	—	0.44 (10.5)	—
Thyroidectomized, not inoculated									
Observation period									
a) 11 weeks	7	1.55 (43.7)	4.7	1.51 (41.9)	—4.4	—	—	0.29 (8.3)	—34.1**
b) 15 weeks	6	1.93 (67.4)	30.4**	1.85 (56.6)	17.1	—	—	0.31 (10.6)	—29.5**

Note: Figures in parentheses in Tables 7 and 8 are counts per min per mg of the corresponding endocrine.

(p) Significance of the difference between the mean uptake of ^{32}P in healthy animals and corresponding mean in thyroidectomized not inoculated animals. See asterisks to Table 1.

Changes in ^{32}P uptake. The data in Table 6 reveal expressed differences in the radioactivity of the blood between various groups of animals. The radioactivity was increased generally in experiments lasting 11 as well as 15 weeks. This increase was greater in experiments with longer duration.

Table 7 shows that the results of the ^{32}P uptake by different endocrines in thyroidectomized not inoculated animals depended on the duration of the experiments. The decrease in the ^{32}P uptake by the testis (-34.1%) was the only significant shift in the experiments of shorter duration. The changes in the other endocrines were not significant in comparison with the healthy guinea pigs. The decrease (-29.5%) in the ^{32}P uptake by the testis remained significant also in experiments of longer duration. In those experiments a considerable increase ($+30.4\%$) in the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary took also place. The increase in the ^{32}P uptake in the adrenal was not significant.

The data of the ^{32}P uptake by different endocrines in the case of tuberculosis (Table 8) reveal that a decrease in the adrenal (-16.5%) and testis (-38.6%) was characteristic of the experiments of shorter duration, i. e. of a shorter course of tuberculosis. The increase in the ^{32}P uptake by the thyroid was rather big but insignificant due to the expressed fluctuations in some animals.

The increase in the ^{32}P uptake by the thyroid was clearly revealed in the experiments of longer duration. This increase ($+28.8\%$) was bigger and significant compared with the corresponding increase ($+17.9\%$) in shorter experiments. The uptake of ^{32}P by the anterior lobe of the pituitary also increased significantly ($+11.5\%$) in the case of the longer duration of tuberculosis.

The changes in the ^{32}P uptake in the case of the combination of tuberculosis and thyroidectomy (Table 8) depended also on the duration of the experiments. A significant decrease in the ^{32}P uptake by the adrenal (-25.9%) and testis (-40.9%) was the characteristic change for experiments with a shorter course. In the case of the longer duration of the experiments (in the experiments with 15 weeks of observation) the persistent fall in the ^{32}P uptake by the testis (-29.5%) was the only significant change.

The evaluation of the endocrine response in animals of different series revealed a strengthening of changes in the case of the combination of hypothyroidism and tuberculosis compared with the response in tuberculosis alone. This was more expressed in experiments of shorter duration.

Table 8.

Mean uptake of ^{32}P by different endocrines in control and thyroidectomized inoculated animals

Animals	No. of cases	Anterior lobe of the pituitary		Adrenal		Thyroid		Testis	
		mean	%	mean	%	mean	%	mean	%
Not operated controls, inoculated									
Observation period									
a) 11 weeks	10	1.45 (42.3)	-2.0	1.32 (38.3)	-16.5*	1.25 (36.3)	17.9	0.27 (7.8)	-38.6**
b) 15 weeks	10	1.65 (53.1)	11.5*	1.57 (50.5)	-0.6	1.36 (43.5)	28.8*	0.49 (15.8)	11.4
Thyroidectomized animals, inoculated									
Observation period									
a) 11 weeks	8	1.42 (39.0)	-4.0	1.17 (32.3)	-25.9**	—	—	0.26 (7.3)	-40.9**
b) 15 weeks	9	1.56 (56.4)	5.4	1.63 (64.8)	3.2	—	—	0.28 (10.0)	-36.4**

Note: (p) Significance of the difference between the mean uptake of ^{32}P in healthy animals (See Table 7) and corresponding mean in not operated inoculated controls and in thyroidectomized inoculated animals. See asterisks to Table 1.

Experiments with triiodothyronine-treatment

Macroscopical changes. The data in Table 9 reveal that the lesion in organs is somewhat different in animals of various series. In animals of the 3 weeks series (experiments that lasted 21 days following the inoculation) the degree of the lesion was in the majority of cases, slightly bigger in control guinea pigs than in animals treated with the minor and major T_3 doses. The changes in the organs were relatively less expressed in animals treated with the minor T_3 dose. In these animals the lesion of the liver, spleen and inguinal lymphatic nodes was significantly smaller than in control animals. The lesion in animals treated with the major T_3 dose was not much different than in the controls. In animals of the 7 weeks series (in experiments lasting 49 days following the inoculation) the lesion also depended on the dosage of T_3 . A minor T_3 dose gave average values which do not significantly differ from the control group (with the exception of inoculation site and peritoneum), although they were smaller. The lesion was, in most organs, significantly bigger in animals, treated with the major T_3 dose. The lesion of the liver, spleen and mesenteric lymphatic nodes was especially noticeable.

Table 9.

Macroscopic findings in control and triiodothyronine-treated inoculated animals

Organ-tissue	Maximum score possible for 1 animal	Mean pathological changes					
		3 weeks after inoculation			7 weeks after inoculation		
		not treated controls (10 cases)	treated with		not treated controls (10 cases)	treated with	
			minor T_3 dose (10 cases)	major T_3 dose (8 cases)		minor T_3 dose (9 cases)	major T_3 dose (6 cases)
Lungs	4	0.45	0.25	0.37	1.40	1.11	1.67
Liver	4	1.15	0.65*	0.87	1.40	1.33	2.17**
Spleen	4	1.25	0.90*	1.12	2.20	2.11	3.17*
Mesenteric lymph. nodes	4	0.25	0.15	0.12	0.75	0.67	1.67**
Inoculation site and peritoneum	4	0.65	0.40	0.62	1.55	1.11*	2.00*
Testes	4	0	0	0	0.25	0.17	0.42
Inguinal lymph. nodes	2	0.55	0.25*	0.44	0.70	0.67	0.92*
Individual damage = sum total in each animal	26	4.30	2.60**	3.54	8.25	7.17	12.02**

Note: (p) Significance of the difference between the mean of T_3 -treated inoculated animals and corresponding mean of not treated inoculated controls. See asterisks to Table 1.

Table 10.

Microscopic findings in control and triiodothyronine-treated inoculated animals

Organ	Maximum score possible per animal	Mean pathological changes					
		3 weeks after inoculation			7 weeks after inoculation		
		not treated controls (10 cases)	treated with		not treated controls (10 cases)	treated with	
			minor T ₃ dose (10 cases)	major T ₃ dose (8 cases)		minor T ₃ dose (9 cases)	major T ₃ dose (6 cases)
Liver	9	1.50	1.25	1.88	3.10	2.66	3.16
Productive reaction consisting of							
— epithelioid cells	3	1.10	0.75	1.00	1.70	1.44	1.83
— collagene fibers	3	0.40	0.50	0.38	1.10	1.00	1.33
— gigant cells	3	0	0	0.50	0.30	0.22	0
Necrosis	3	0.21	0	0	0.10	0.11	0.33
Spleen							
Productive reaction consisting of	9	2.30	1.80	1.88	4.20	4.33	4.67
— epithelioid cells	3	1.30	1.00	1.00	2.60	2.67	2.67
— collagene fibers	3	1.00	0.80	0.88	1.20	1.44	1.67*
— gigant cells	3	0	0	0	0.40	0.22	0.33
Necrosis	3	0.20	0.30	0.25	0.70	0.78	0.67
Individual damage = sum total in each animal	24	4.21	3.35	4.01	8.10	7.88	8.83

Note: (p) Significance of the difference between the mean of T₃-treated inoculated animals and corresponding mean of not treated inoculated controls. See asterisks to Table 1.

Microscopical changes. Table 10 show the microscopical findings in the liver and spleen. The results reveal that in the case of the minor T₃ dose the lesion of the liver and spleen did not significantly differ from control animals. This was evidenced in the animals of the both 3 and 7 weeks series.

In the case of the major T₃ dose, there were also no significant differences in the rate of the lesion of the animals' livers and spleens, with the exception of collagen fibers in the spleen (experiments that lasted 7 weeks following the inoculation).

No specific changes were established in the testes and suprarenal glands in guinea pigs of both series.

Changes in ³²P uptake. The data in Table 11 show marked differences in the radioactivity of blood between various groups of animals. These differences depend considerably on T₃-treatment and on the inoculation. The radioactivity of the blood decreased significantly in the case of T₃-treatment both in not inoculated as well as in inoculated animals with an observation period of 6.5

Table 11.

Mean ³²P concentration of blood in different groups of animals

Animals	No. of cases	Mean ³² P concentration in blood
Healthy	10	23.8 ± 3.90
T ₃ -treated animals, not inoculated		
Observation period		
a) 6.5 weeks		
treated with minor T ₃ dose	10	19.2** ± 1.80
treated with major T ₃ dose	7	16.6** ± 1.97
b) 10.5 weeks		
treated with minor T ₃ dose	10	33.1** ± 3.86
treated with major T ₃ dose	7	29.0* ± 4.31
Not treated controls, inoculated		
Observation period		
a) 6.5 weeks	10	29.6** ± 3.70
b) 10.5 weeks	10	32.5** ± 3.82
T ₃ -treated animals, inoculated		
Observation period		
a) 6.5 weeks		
treated with minor T ₃ dose	10	19.9** ± 1.83
treated with major T ₃ dose	8	19.2** ± 2.24
b) 10.5 weeks		
treated with minor T ₃ dose	9	31.4** ± 6.06
treated with major T ₃ dose	6	25.7 ± 3.46

Note: ³²P concentration in blood is expressed by counts per min per cu. mm of blood.

(p) Significance of the difference between the mean ³²P concentration in blood in healthy animals and corresponding mean in T₃-treated not inoculated, not treated inoculated and in T₃-treated inoculated animals. See asterisks to Table 1.

Table 12.

Mean uptake of ^{32}P by different endocrines in healthy and triiodothyronine-treated not inoculated animals

Animals	No. of cases	Anterior lobe of the pituitary		Adrenal		Thyroid		Testis	
		mean	%	mean	%	mean	%	mean	%
Healthy	10	1.48 (34.8)	—	1.58 (36.7)	—	1.06 (24.9)	—	0.44 (10.5)	—
T ₃ -treated, not inoculated									
Observation period									
a) 6.5 weeks									
treated with minor T ₃ dose	10	2.43 (46.5)	64.2**	2.15 (41.0)	36.1**	1.02 (19.5)	—3.8	0.39 (7.5)	—11.4
treated with major T ₃ dose	7	2.57 (41.9)	73.6**	2.05 (33.7)	29.7**	0.87 (14.3)	—17.9*	0.43 (7.2)	—2.3
b) 10.5 weeks									
treated with minor T ₃ dose	10	1.76 (57.4)	18.9**	1.39 (45.1)	—12.0	0.69 (22.7)	—34.9**	0.34 (11.2)	—22.7*
treated with major T ₃ dose	7	1.70 (48.6)	14.9*	1.39 (39.9)	—12.0	0.69 (19.5)	—34.9**	0.28 (8.1)	—36.4**

Note: Figures in parentheses in Tables 12 and 13 are counts per min per mg of the corresponding endocrine.

(p) Significance of the difference between the mean uptake of ^{32}P in healthy animals and corresponding mean in T₃-treated not inoculated animals. See asterisks to Table 1.

weeks. In the case of a longer observation period (10.5 weeks) in the same guinea pigs the opposite phenomenon — an increase — was observed. It was higher in the case of a minor dose of T_3 . The radioactivity of the blood also increased in not treated inoculated controls. The rise was significant in both groups with different periods of observation.

Table 12 reveals the results of the ^{32}P uptake by different endocrines in T_3 -treated, not inoculated animals. The increase in ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary and by the adrenal was the most characteristic change in experiments with an observations period of 6.5 weeks. The increase in the indicated endocrines was significant in the case of both doses of T_3 (respectively $+64.2\%$ and 36.1% in the group with the minor and $+73.6$ and 29.7% in the group with the major dose of T_3). The ^{32}P uptake by the thyroid decreased in the case of the major dose of T_3 (-17.9%).

The changes in the ^{32}P uptake by different endocrines were also rather similar in experiments of longer duration (with an observation period of 10.5 weeks). The ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary remained higher in both groups of different T_3 doses (respectively $+18.9\%$ and 14.9%). Nevertheless, this increase was considerably smaller compared with the rise in experiments of shorter duration. The uptake of ^{32}P by adrenal did not any more significantly differ from the uptake in the healthy animals. There was a significant fall in the ^{32}P uptake by the thyroid and testis in both groups of T_3 -treated not inoculated animals (respectively -34.9% and -22.7% in the case of the minor dose and -34.9% and -36.4% in the case of the major dose).

Endocrine response to guinea-pig tuberculosis in combination with T_3 -treatment (Table 13) was similar to the changes found in the case of T_3 -treatment alone. The character and the extent of the changes was more identical in groups of animals with an observation period of 6.5 weeks. These experiments were characterized by an expressed increase in the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary in both groups of different doses of T_3 (respectively $+54.7\%$ and $+77.0\%$), by an increase in the uptake by the adrenal in the case of the major T_3 dose ($+23.4\%$) and by a decrease (-17.0%) by the thyroid also when the major dose of T_3 was used. The uptake of ^{32}P by the testis was significantly decreased in the case of both T_3 doses (respectively -25.0% and -34.1%). The uptake of ^{32}P by the anterior lobe of the pituitary also remained high ($+30.4\%$) in the case of the major dose of T_3 in experiments of longer duration. The depression of the uptake by the thyroid was significant in both doses of T_3 (-34.0% in both groups). A significant fall (-25.0%) in the uptake by the testis in guinea pigs treated with the major T_3 dose was also characteristic of the experiments of longer duration.

Table 13.

Mean uptake of ^{32}P by different endocrines in control and triiodothyronine-treated inoculated animals

Animals	No. of cases	Anterior lobe of the pituitary		Adrenal		Thyroid		Testis	
		mean	%	mean	%	mean	%	mean	%
Not treated controls, inoculated									
Observation period									
a) 6.5 weeks	10	1.45 (42.3)	-2.0	1.32 (38.3)	-16.5**	1.25 (36.3)	17.9	0.27 (7.8)	-38.6**
b) 10.5 weeks	10	1.65 (53.1)	11.5*	1.57 (50.5)	-0.6	1.36 (43.5)	28.8*	0.49 (15.8)	11.4
T_3 -treated animals, inoculated									
Observation period									
a) 6.5 weeks									
treated with minor T_3 dose	10	2.29 (45.3)	54.7**	1.73 (34.6)	9.5	1.12 (20.2)	5.7	0.33 (6.5)	-25.0**
treated with major T_3 dose	8	2.62 (49.7)	77.0**	1.95 (36.6)	23.4*	0.88 (16.8)	-17.0*	0.29 (5.5)	-34.1**
b) 10.5 weeks									
treated with minor T_3 dose	9	1.69 (51.4)	14.2	1.46 (44.5)	-7.6	0.70 (20.9)	-34.0**	0.47 (11.3)	6.8
treated with major T_3 dose		1.93 (49.1)	30.4**	1.86 (47.4)	17.7	0.70 (17.8)	-34.0**	0.33 (8.6)	-25.0**

Note: (p) Significance of the difference between the mean uptake of ^{32}P in healthy animals (see Table 6) and corresponding mean in not treated inoculated controls and T_3 -treated inoculated animals. See asterisks to Table 1,

As mentioned above, the comparison of the endocrine response in different groups of animals revealed a certain similarity between the T_3 -treated not inoculated and T_3 -treated inoculated animals compared with the changes in the case of tuberculosis alone. It seems that T_3 -treatment may in some extent alter the ^{32}P uptake by different endocrines. This change was more prominent in experiments with the major T_3 dose and concerned mainly the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary, the adrenal and the thyroid.

Discussion

The results reveal that macroscopical and microscopical changes in the organs were higher in hypothyreotic animals than in control guinea pigs. The alternative component — necrosis — prevailed in the first. The differences in the degree of the lesion were smaller in experiments lasting 3 weeks and bigger in experiments lasting 7 weeks following the inoculation. The latter indicates that the negative influence of hypothyroidism is greater in the case of its longer duration.

The influence of hypothyroidism on the organism is reflected on various levels of metabolism. The consumption of oxygen decreases; the synthesis of the proteins is slower; the specific-dynamic action of proteins is diminished; changes in the metabolism of carbohydrates, lipids, minerals and water, etc. take place. One may suppose that in the case of the pathological process, resp. in the case of combination with tuberculosis, the existing disturbances may have even a more intensive course.

The intensity of the inflammation decreases due to the weakening of different physiological processes and the inverted character of the later. Reactivity as a whole falls. This, in its turn, is reflected in the character of the morphological processes. The reparative processes in the connective tissue are slower and depressed [29—31]. This was also revealed in our earlier investigation [32].

The data also reveal that the administration of T_3 influenced experimental tuberculosis differently than did hypothyroidism. The results were somewhat different in animals of various groups of series.

In the case of the minor T_3 dose there was a slight increase in animal weight before the inoculation. In these animals the lesion was a little smaller, mainly in the case of the macroscopical investigation when the lesion of many organs was determined, or did not significantly differ from the lesion in control animals.

In the case of the major T_3 dose the fall in animal weight was approximately 5—8 per cent before the inoculation. In these animals the lesion of the organs was different in various series.

The lesion was similar in control animals in the experiments of shorter duration. In the case of experiments of longer duration the degree of the lesion was comparatively bigger than in the controls.

The positive effect of hyperthyroidism on experimental tuberculosis is greatly associated with the rise in tissue metabolism. The latter results during the intensification of cata- and anabolic processes. The rise in metabolic activity depends on the increase in the cellular functions, not merely on the calorogenic effect of the thyroid hormones.

The rise in the metabolic activity depends on the applied doses of the hormone. This is evidenced also in our experiments. Experimental tuberculosis in guinea pigs is more favourable or does not differ from the control animals in the case of the administration of doses of T_3 that do not noticeably effect either the weight nor presumably the oxygen consumption of the animals. When big doses of T_3 are used, the course of experimental tuberculosis is worse compared with the controls, especially at the advanced stages of the disease [15, 16].

The results of our investigation show that the influence of the thyroid on experimental tuberculosis in guinea pigs finds not only in the character and extent of the morphological changes, but also in the endocrine response.

Our results revealed that the changes in ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary in tuberculous animals were rather small, especially in the experiments of short duration. Only later, in the case of the progress of tuberculosis a slight increase in the ^{32}P uptake developed. The changes were also slight in the case of the combination of tuberculosis and hypothyroidism not essentially differing from those in the control animals. A significant increase in the ^{32}P uptake was only registered in the case of the longer duration of hypothyroidism. Probably the increase in the functional activity of the anterior lobe of the pituitary was slight following the stress condition in the experiments of short duration in the case of tuberculosis as well as in its combination with hypothyroidism.

The changes in the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary in the case of T_3 -treatment were rather noticeable. The established increase was a characteristic change for nearly all the groups with T_3 , especially in the case of shorter duration of experiments.

It is not possible to decide definitely on the functional activity of the anterior pituitary on the basis of ^{32}P uptake alone. This method is not adequately exact for this purpose. The phosphorus metabolism of the pituitary itself is rather intensive [33], possibly also influencing the ^{32}P uptake. One may only suppose that the rise in the functional activity of the anterior pituitary after a period of stress was bigger and longer in the case of T_3 -treatment

and in its combination with tuberculosis compared with tuberculosis alone or its combination with hypothyroidism. It is interesting to point out that the increase in the ^{32}P uptake by the pituitary in the case of different hormonal influences has been established by different investigators [34—36].

The ^{32}P uptake by the thyroid is recommended as an index of TSH production by some authors [37—39]. Our results also indicate an interrelationship between the anterior pituitary and the thyroid. But it was not so clearly expressed. The correlation between ACTH and TSH in the anterior pituitary is usually reciprocal [40], but not always. For instance, a simultaneous increase in the secretion of ACTH and TSH was established in the case of cold stress [41]. According to Badrick et al. [42] the role of the pituitary in the suppression of the thyroid is not significant in acute stress.

As indicated above the correlation between ACTH and TSH is generally reciprocal. The production of ACTH decreases the secretion of TSH and *vice versa*. Consequently, the lack or the administration of the thyroid hormones in its turn may affect the pituitary and adrenals [43—45]. This was revealed also by our earlier results [46] as well as by the results of the present investigation.

A part of the changes in the ^{32}P uptake by the adrenal consisted mainly in a decrease in the experiments of short duration. Such change was established in the experiments with hypothyroidism, tuberculosis and in the case of the combination of hypothyroidism with tuberculosis. This decrease was replaced by the tendency towards an increase in the corresponding experiments of longer duration. Nevertheless, in most of the experiments the ^{32}P uptake by the adrenal did not significantly differ from that in the healthy animals, even at the end of the experiments of longer duration. These changes were somewhat different in the case of T_3 -treatment, especially in the case of experiments of shorter duration. In all those groups of animals where T_3 was used (T_3 -treated not inoculated, T_3 -treated inoculated guinea pigs) a rise in the ^{32}P uptake by adrenal took place. The inoculated animals treated with the minor T_3 dose were the only exception — the rise in this group was small and insignificant. The changes in the ^{32}P uptake were also insignificant in all the groups of experiments of longer duration.

The changes in the hormonal homeostasis are usually clearly expressed just in the functional state of the adrenals. The increase in the ^{32}P uptake by the adrenal is mainly connected with the rise in ACTH production. This is in accordance with our results while an increase in the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary in the case of T_3 -treatment took place. The data of the literature confirm the influence of ACTH on phosphorus metabolism in the adrenals [47—50]. Simultaneously it is difficult to explain the

decrease in the ^{32}P uptake by the adrenals in experiments of short duration in the case of hypothyroidism, tuberculosis and in the combination of hypothyroidism with tuberculosis. The changes in the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary were also slight namely in these series of experiments or they did not in the majority of cases differ from those in healthy guinea pigs. It is also possible that the developed stimulation of the anterior lobe of the pituitary was slight and of short duration and not registrable in the experiments of short duration. There are many investigations in the literature on the intensity and duration of a stress situation and on the action of different doses of ACTH on the reactivity of the adrenals [51, 52]. On the other hand it is also necessary to take into consideration the possible influence of the thyroid on the ^{32}P uptake by the adrenals [53, 54]. At the same time, our experiments (46) performed on the same guinea pigs, revealed that hypothyroidism, T_3 -treatment, tuberculosis and the combination of hypothyroidism and of T_3 -treatment with tuberculosis may induce a hypertrophy and a slight delipidation of the adrenal cortex. The character of this hypertrophy was compensatory. But a rise in the functional activity of the adrenal cortex was also possible.

The anterior pituitary is also connected with the functional state of the testis. The production of ACTH is usually associated with the decrease in the amount of gonadotropins. Consequently, the suppression of the gonadal function may follow during stress. This has been confirmed histologically by using ACTH and cortisone [55].

A marked decrease in the ^{32}P uptake by the testis was registered nearly in all groups of different duration experiments — in experimental tuberculosis and its combination with hypothyroidism as well as with T_3 -treatment as in corresponding not inoculated animals. It was more prominent in the case of hypothyroidism, in the case of the major T_3 dose and in their combination with tuberculosis. This generally coincides with the observed increase in the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary in the case of T_3 -treatment. Tuberculous animals in the experiments of longer duration were the only exception. In the latter a slight increase in the ^{32}P uptake was observed. The corresponding increase was very slight and did not significantly differ from the uptake in the healthy animals. One can suppose that the stress situation as well as the hypoxic state [20] should be taken into consideration in the interpretation of the decrease in the ^{32}P uptake by the testis.

Conclusion

Tuberculous changes in different organs are higher in hypothyreotic animals than in control guinea pigs. The alternative

component of the inflammation — necrosis — prevails in the case of hypothyroidism.

The influence of hypothyroidism on ^{32}P uptake by different endocrines (the anterior lobe of the pituitary, adrenal, testis) in the case of guinea-pig tuberculosis is expressed in the intensification of changes that take place in the case of tuberculosis alone, especially in experiments of shorter duration.

In the case of the use of small doses of triiodothyronine there was a slight increase (reaching 1—4 per cent) or decrease (reaching 5—8 per cent) in animals' weight before the inoculation depending on the applied dose of the hormone. In these animals the lesion of the organs was slightly smaller or did not significantly differ from the lesion in control animals in experiments of shorter duration (lasting 3 weeks after the inoculation). In the case of a longer duration (lasting 7 weeks after the inoculation) of the experiments there was a tendency towards an increase in the lesion in the case of the major triiodothyronine dose.

The comparison of the endocrine response in different groups of animals revealed a certain similarity between the T_3 -treated not inoculated and T_3 -treated inoculated animals as compared with the changes in the case of tuberculosis alone. This was more prominent in experiments of shorter duration, especially with the major dose of T_3 and concerned mainly the ^{32}P uptake by the anterior lobe of the pituitary, adrenal and thyroid.

REFERENCES

1. Carnes, W. H., Biskind, C. R. The effect of testosterone propionate on the development of tuberculosis in the immature male guinea pigs. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 1940, V. 66, No. 5, 297—312.
2. Swedberg, B., Dahlström, G., Luft, R. The effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on experimental tuberculosis in mice. Preliminary report. *Acta endocr. (Kbh.)* 1951, V. 6, F. 3, 215—220.
3. Wasz-Höckert, O., Backman, A. Effect of somatotrophic hormone on the course of experimental guinea pig tuberculosis. *Ann. Paediat. Fenn.* 1956, V. 2, F. 2, 150—155.
4. Uvarova, O. A. Corticosteroid preparations in tuberculosis. Abstract of the doctoral dissertation. Moscow 1962.
5. Lurie, M. B. Resistance to tuberculosis. Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts 1964.
6. Izzo, R. A., Cicardo, V. H. Effect of thyroid on experimental tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 1947, V. 56, No. 1, 52—58.
7. Lurie, M. B., Ninos, G. S. The effect of triiodothyronine and propyl thiouracil on native resistance to tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc. pulm. Dis.* 1956, V. 73, No. 3, 434—437.
8. Wasz-Höckert, O., Backman, A., Poppius, H. Influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on guinea-pig tuberculosis. *Ann. Med. exp. Fenn.* 1956, V. 34, F. 4, 411—419.
9. Lurie, M. B., Zappasodi P., Levy, R. S., Blaker, R. G. On the role of the thyroid in native resistance to tuberculosis. I. The effect of hyperthyroidism. *Am. Rev. Tuberc. pulm. Dis.* 1959, V. 79, No. 2, 152—179.

10. Lurie, M. B., Zappasodi, P., Blaker, R. G., Levy, R. S. On the role of the thyroid in native resistance to tuberculosis. II. The effect of hypothyroidism. *Am. Rev. Tuberc. pulm. Dis.* 1959, V. 79, No. 2, 180—203.
11. Backman, A. The influence of induced hyperthyroidism on experimental tuberculosis in mice. Dissertation. Helsinki 1960.
12. Dzyubinskaya, T. K. The thyroid gland and tuberculosis (The non-specific reactions of the organism). Abstract of the doctoral dissertation. Harkov 1966.
13. Laanes, S., Sillastu, H. On macroscopic changes in the organs of thyroidectomized guinea pigs in experimental tuberculosis. *Proc. Tartu University* 1965, V. 171, 19—24.
14. Sillastu, H., Püttsepp, E. On the course of experimental tuberculosis in young thyroidectomized guinea pigs. *Proc. Tartu University* 1965, V. 178, 147—151.
15. Laanes, S., Sillastu, H., Püttsepp, E. The effect of 1-triiodothyronine on experimental tuberculosis in guinea pigs. In "Transactions of the 7th republican conference of phthysiologists of Estonian SSR". Tallinn 1965, 34—36.
16. Sillastu, H., Püttsepp, E. On the influence of hyperthyroidism on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Proc. Tartu University* 1965, V. 178, 152—156.
17. Hevesy, G. Radioactive indicators. Interscience New York 1948.
18. Comar, C. L. Radioisotopes in biology and agriculture. McGraw-Hill Book Company Inc. New York 1955.
19. Lehto, S. Endocrine response to tuberculosis in the guinea-pig. Dissertation. Helsinki 1961.
20. Tiisala, R. Endocrine response to hyperoxia and hypoxia in the adult and newborn rat. Dissertation. Helsinki 1962.
21. Pantzar, P. Changes in ^{32}P uptake by endocrines, thymus and spleen after homotransplantation of Walker 256 rat tumor. Dissertation. Helsinki 1964.
22. Jensen, K. Towards a standardisation of laboratory methods. Second report of the subcommittee of laboratory methods of the International Union against Tuberculosis. *Bull. U. Tuberc.* 1955 V. 25, No. 1—2, 89—104.
23. Kokkonen, M. On the influence of certain hormones on the tissue components of the tuberculous lymph node. Dissertation. Helsinki 1963.
24. Borell, U., Westman, A., Öström, A. The phosphate metabolism in hypophyseal-diencephalic system and ovaries of rats determined by means of P^{32} . *Acta physiol. scand.* 1948, V. 15, F. 3, 245—253.
25. Freerksen, E., Meissner, J. Tierversuche über Aufnahme und Verteilung von radioaktivem Phosphat. *Z. ges. exp. Med.* 1953, Bd. 120, II. 2., 190—214.
26. Türi, E. The intratesticular method of inoculation of guinea pigs and the use of it in the diagnosis of tuberculosis and in the determination of pathogenicity of atypical mycobacteria. Abstract of the candidate's dissertation. Tartu 1966.
27. Reinhardt, W. O., Wainmann, P. Effect of thyroidectomy, castration, and replacement therapy on thymus, lymph nodes, spleen in male rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 1942, V. 49, No. 2, 257—260.
28. Marder, S. N. Effect of thyroxine on lymphoid tissue mass of adult male mice. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 1949, V. 72, No. 1, 42—45.
29. Taubenhaus, M., Amromin, G. D. The effect of the hypophysis, thyroid, sex steroid and the adrenal cortex upon granulation tissue. *J. Lab. clin. Med.* 1950, V. 36, No. 1, 7—18.
30. Voitkevitch, A. A. The influence of hormones on the reparative processes. *Vestnik Akad. Med. Nauk USSR* 1961, V. 16, No. 2, 42—47.

31. Podar, U. On the changes of the process of the organization in the case of throidectomy. *Proc. Tartu University* 1963, V. 141, 79—84.
32. Sillastu, H., Sillastu, V., Püttsepp, E. The influence of hypothyroidism on the organization of the necrotic focus in the liver. *Proc. Tartu University* 1973, V. 307, 103—108.
33. Borell, U., Örström, A. Metabolism in different parts of the brain especially in the epiphysis, measured with radioactive phosphorus. *Acta physiol. scand.* 1945, V. 10, F. 3, 231—242.
34. Lingjaerde, P., Malm, O. J., Natvig, R. A., Skaug, O. E. The effect of adrenalectomy on the uptake of radioactive phosphorus in the rat. *Acta endocr. (Kbn.)* 1958, V. 28, F. 4, 558—565.
35. Ishihara, H. Effects of estrogen on endocrine system determined by means of ^{32}P . *J. Jap. obstet. gynaec. Soc.* 1954, V. 1, 335—350. Cited: Lehto, S. (19).
36. Imai, K. Effects of progesterone on endocrine system determined by means of ^{32}P . *J. Jap. obstet. gynaec. Soc.* 1954, V. 1, 351—367. Cited: Lehto, S. (19).
37. Greenspan, F. S., Kriss, J. P., Moses, L. E., Lew, W. An improved bioassay method for thyrotropic hormone using thyroid uptake of radiophosphorus. *Endocrinology* 1956, V. 58, No. 6, 767—776.
38. Lamberg, B.-A. Radioactive phosphorus as indicator in a chick assay of thyrotropic hormone. *Acta med. scand.* 1953, V. 145, Suppl. 279.
39. Lamberg, B.-A. Assay of thyrotrophin with radioactive indicators. *Acta endocr. (Kbh.)* 1955, V. 18, F. 4, 405—420.
40. Hill, S. R., Reiss, R. S., Forsham, P. H., Thorn, G. W. The effect of adrenocorticotropin and cortisone on thyroid function: thyroid-adrenocortical interrelationships. *J. clin. Endocr.* 1950, V. 10, No. 11, 1375—1400.
41. Zuckerman, S. The influence of environmental changes on the pituitary. *Ciba Foundation colloquia on endocrinology* 1951, V. 4, 213—228.
42. Badrick, F. E., Brimblecombe, R. W., Reiss, M. Responses of hypophysectomized rats to stress. *J. Endocr. (Lond.)* 1955, V. 12, No. 3, 205—208.
43. Rees, G. P. van, Moll, J. Influence of thyroidectomy with and without thyroxine treatment on thyrotrophin secretion in gonadectomized rats with anterior hypothalamic lesions. *Neuroendocrinology* 1968, V. 3, No. 2, 115—126.
44. Freedland, R. A., Murad, S. Effect of thyroid hormones on metabolism. III. Effect of thyroxine and thyroidectomy on adrenal gland enzyme activities. *Endocrinology* 1969, V. 84, No. 3, 692—694.
45. Roche, J., Michel, R., Jouan, P. Sur les effets de la radiothyroïdectomie et de l'administration de doses physiologiques de 3,5,3'-triiodo-L-thyronine et d'acide 3,5,3'-triiodoacétique sur l'activité de la corticosurrénale du rat. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* 1959, T. 41, No. 9—10, 1163—1174.
46. Sillastu, H., Tani, P., Sillastu, V., Valdes, V. Functional-morphological changes in the adrenal cortex in the case of hypothyroidism and triiodothyronine treatment and how they combine with experimental tuberculosis. *Tuberc. resp. Dis. (Helsinki)* 1974, V. 3, 53—63.
47. Donato, L., Turchetti, G., Zacutti, A. Captazione del radiofosforo da parte delle surrenali di ratti maschi dopo stimolazione con gonadotropina coriale ed. A. C. T. H. *Folia endocr. (Pisa)* 1955, V. 8, No. 4, 569—576.
48. Bergstrand, C. G. The influence of testosterone propionate on the adrenal cortex of the infantile rabbit. A histological study of the adrenal cortex under various experimental conditions. *Acta endocr. (Kbh.)* 1952, Suppl. 8, 1—106.
49. Gemzell, C. A., Samuels, L. T. The effect of hypophysectomy, adrenalectomy and of ACTH administration on the phosphorus metabolism on rats. *Endocrinology* 1950, V. 47, No. 1, 48—59.

50. Riedel, B. E., Logan, J. E., DeLuca, H. A., Rossiter, R. J. Phosphorus metabolism of the adrenal gland: Effect of hypophysectomy and administration of ACTH on incorporation of P^{32} into inorganic phosphate. *Canad. J. Biochem.* 1954, V. 32, No. 3, 251—260.
51. Egdahl, R. H., Richards, J. B. Effect of extreme cold exposure on adrenocortical function in ananestetized dog. *Amer. J. Physiol.* 1956, V. 185, No. 2, 239—242.
52. Sayers, G., Sayers, M. A. Pituitary-adrenal system. *Recent Progress in Hormone Research.* NewYork 1948, V. 2, 81—115.
53. Lamberg, B.-A., Hernberg, C. A. The effect of thyroxine on gland weight and uptake of radioactive phosphorus by the adrenals of the mouse. *Acta endocr. (Kbh.)* 1957, V. 25, F. 3, 281—284.
54. Nicolls, D., Rossiter, R. J. The role of the pituitary and thyroid glands in the phosphorus metabolism of the adrenal gland during cold stress. *Endocrinology* 1955, V. 56, No. 5, 547—559.
55. Soulaïrac, A., Soulaïrac, M. L., Teyssere, J. Action de la corticostimuline hypophysaire de la cortisone et de la desoxycortisone sur le testicule et le canal deferent du rat adults. *Ann. Endocr. (Paris)* 1955, T. 16, No. 2, 229—235.

ВЛИЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТКАНЕВЫЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ МОРСКИХ СВИНОК

Х. А. Силласту, П. А. Тани, В. А. Силласту

Резюме

Влияние щитовидной железы на тканевые изменения было исследовано на 150 морских свинок в двух сериях: 1) исследование гипотиреоза и 2) исследование гормона щитовидной железы — трийодтиронина (T_3).

Опыты с гипотиреозом проводили на 70 морских свинок (самцы; вес тела 420—490 г). У 50 животных провели тотальную тиреоидэктомию (в ранние или поздние сроки погибли 17); 20 неоперированных животных составляли контрольную группу.

Опыты с T_3 проводили на 80 морских свинок (самцы; вес тела 450—580 г). Соответственно количеству применявшегося T_3 животные были распределены на 2 группы (соответственно по 50 и 25 мкг в течение 4 дней подряд и позже — в течение 3 недель соответственно по 25 и 10 мкг через день). В результате этого был достигнут: а) гипертиреоз слабой степени (40 животных; погибли 6) и б) применение дозы T_3 , не вызывающей существенных изменений в обмене веществ.

Через 56—58 дней после тотальной тиреоидэктомии 20 оперированных и 20 контрольных животных были заражены суспензией культуры *Mycobacterium tuberculosis* средневирулентного штамма H37 Rv, выращенной на среде IUTM (Jensen, 1955), в дозе 10^{-5} мг/мл (влажный вес). Морских свинок заражали под-

кожно, в паховую область. 13 тиреоидэктомированных животных были оставлены незараженными и служили контрольной группой в течение всего времени выяснения изменений веса. Наблюдения над всеми животными проводили одновременно.

Заражение трийодтиронинизированных животных проводили аналогично опытам с гипотиреозом. Из животных, получавших гормон, 34 (соответственно 14 и 20 морских свинок в обеих группах) оставили незараженными. Наблюдения над ними проводили одновременно с зараженными животными и при выяснении изменений веса, в течение всего времени наблюдения они составляли контрольную группу. После заражения продолжали введение T_3 (resp. жидкость для растворения гормона). Всех подопытных животных умерщвляли на 21 и 49 дни после заражения. Туберкулезные изменения в органах морских свинок определяли макро- и микроскопически.

Влияние щитовидной железы на гормональные изменения изучено на вышеуказанных 127 морских свинках с определением распределения радиоактивного фосфора (^{32}P) в различных эндокринных железах (передняя доля гипофиза, щитовидная железа, надпочечник, яичко).

Проведены аналогично две серии опытов: 1) исследование гипотиреоза и трийодтиронинизации и 2) исследование экспериментального туберкулеза в условиях гипотиреоза и трийодтиронинизации. Для получения сравнительных данных (нормы) были забиты 10 здоровых морских свинок (самцы; вес тела 430—485 г).

^{32}P был применен в виде раствора без носителя, активность 20 μCi в 1 мл раствора. Изотоп вводили в мышцу правого бедра животного, точно за 60 мин. до умерщвления, в количестве 0,05 μCi на 1 г веса тела.

Подопытных животных умерщвляли путем декапитации через 1 час после введения ^{32}P . Определение содержания ^{32}P проводили с помощью автоматического счетчика типа Гейгера—Мюллера.

Результаты проведенных исследований показали значительное влияние щитовидной железы на образование и развитие экспериментального туберкулеза. Течение туберкулеза в условиях гипотиреоза характеризуется относительно большим поражением органов и образованием некроза. Это выражается не только в пораженности отдельных органов, но и в более выраженных расстройствах накопления ^{32}P в различных эндокринных железах. Изменения накопления ^{32}P при гипотиреозе, туберкулезе и комбинации гипотиреоза с туберкулезом выяснили определенную однородность в краткосрочных опытах у животных указанных групп опытов. Оказывается, влияние гипотиреоидного состояния на накопление ^{33}P при экспериментальном туберкулезе выражается именно в усилении изменений, наблюдаю-

щихся при туберкулезе. Соответствующие изменения были большими именно у животных, у которых туберкулез сочетался с гипотиреозом. Однородности изменений накопления ^{32}P в более продолжительных опытах не отмечено. Здесь доминирует характер изменений, наблюдавшихся у гипотиреоидных незараженных животных.

Если влияние гипотиреоза на поражение органов и изменения эндокринного равновесия при экспериментальном туберкулезе характеризуется однонаправленностью, однотипностью ответной реакции организма, то влияние T_3 характеризуется, наоборот, разнообразием изменений. Применение небольших доз T_3 , не вызывающих существенных изменений в обмене веществ, оказывает благоприятное действие на пораженный орган при экспериментальном туберкулезе. Характерной является ограниченность поражения и продуктивный характер воспаления. Поражение органов при наличии слабого гипертиреоза (понижение веса тела примерно на 5—8%) мало отличается от поражения у контрольных животных.

Влияние T_3 при экспериментальном туберкулезе характеризуется не только изменением тканевых реакций, но и изменениями распределения ^{32}P в различных эндокринных железах. При сравнении изменений накопления ^{32}P с изменениями, наблюдаемыми только при туберкулезе или применении различных доз T_3 , выясняется определенная аналогия с изменениями при использовании только различных доз T_3 . Кажется, что трийодтиронинизация в некоторой степени изменяет характер накопления ^{32}P в различных эндокринных железах, по сравнению с изменениями только при туберкулезе. Наблюдаемые изменения были более выраженными при применении большей дозы T_3 . Различия накопления ^{32}P выражались главным образом в повышении ^{32}P в передней доле гипофиза (в кратко- и долгосрочных опытах) и в некоторой степени и в надпочечниках (в менее длительных опытах). Характерным было и понижение накопления ^{32}P в щитовидной железе как в кратко-, так и долгосрочных опытах.

ВЛИЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Х. А. Силласту

Кафедра факультетской терапии ТГУ

Изменения гормонального гомеостаза способны влиять на устойчивость организма к туберкулезу. Важную роль в сдвигах гормонального равновесия играет щитовидная железа, с изменениями функциональной активности которой связано и течение экспериментального и клинического туберкулеза [1—9].

При изучении функциональной активности щитовидной железы при туберкулезе необходима оценка ее влияния на аллергическое состояние организма — на специфическое и неспецифическое. Это существенно помогает правильному пониманию патогенеза туберкулеза и влияния тиреоидных гормонов на течение его. Литературные данные по этому вопросу единичны и противоречивы [5, 10—13]. Поэтому целью данной работы было выяснение связи функциональной активности щитовидной железы с аллергической реактивностью у больных туберкулезом легких.

Иммунологическая реактивность организма при разных формах легочного туберкулеза не одинакова. Она зависит от характера легочного процесса: наибольшая аллергическая настроенность организма наблюдается при свежем туберкулезном процессе. Она характеризуется выраженной сенсibilизацией и частыми гиперергическими реакциями. У больных со старым процессом чаще всего отмечается гипо- и анергия. Это подтвердили и наши более ранние наблюдения при изучении специфического аллергического состояния с помощью внутрикожного туберкулинового теста [14—15]. Различия в аллергическом состоянии у туберкулезных больных подтвердили и наши наблюдения при изучении неспецифического состояния организма с помощью определения способности сыворотки крови связывать свободный гистамин — гистаминопексию [15—17]. Гистаминопексия (ГП) является хорошим и широко применяемым показателем неспеци-

фического состояния при различных аллергических и инфекционно-аллергических заболеваниях [18—20]. Отсутствие и низкие значения ГП считаются характерным показателем аллергического состояния организма [21—24]. Об этом свидетельствуют и результаты наших вышеуказанных работ. Отсутствие или снижение ГП отмечается у больных со свежим процессом с преобладанием инфильтративно-пневмонических изменений. У больных с хроническим туберкулезным процессом (больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом) патологические значения ГП также очень часты, но менее выражены. Отсутствие ГП отмечается относительно редко, чаще наблюдаются нормальные значения.

Таким образом, при исследовании связи влияния щитовидной железы на аллергическую реактивность в патогенетическом аспекте вопроса в качестве критерия оценки результатов всегда необходим дифференцированный подход к контингенту обследованных.

Контингент больных и методика

Исследования проводили в Тартуском противотуберкулезном диспансере. Одновременное изучение функции щитовидной железы и показателей аллергического состояния (специфического и неспецифического) проведено у 47 больных туберкулезом легких (женщин — 21, мужчин — 26) в возрасте 24—67 лет. В зависимости от клинических форм больные были разделены следующим образом: очаговый туберкулез легких — 6, инфильтративный — 4, диссеминированный (гематогенный) — 2 и фиброзно-кавернозный — 35. У больных с 3 первыми формами процесс в легких был в инфильтративной фазе.

По характеру и длительности процесса туберкулезные больные составили 3 группы: первая группа 12 лиц (очаговый, инфильтративный и гематогенно-диссеминированный туберкулез легких). У этих больных процесс в легких был свежим; анамнез заболевания у подавляющего большинства — менее 1 месяца. До госпитализации больные лечению, как правило, не подвергались (лишь некоторые в течение 1—2 недель получали антибактериальные препараты). Во вторую группу были включены 18 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в период обострения. Третью группу составили 17 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в период стабилизации. Фиброзно-кавернозный процесс (2 и 3 группа) у больных был старым, давность распада составляла 2—14 лет. Всех их повторно лечили различными антибактериальными препаратами.

Больных первой и второй группы обследовали в условиях стационара, третью группу — в условиях диспансера. Исследование функции щитовидной железы и показателей аллергиче-

ской реактивности проводили одновременно и однократно (у больных первой группы до антибактериального лечения).

Гормонообразующую функцию щитовидной железы определяли с помощью прямого метода исследования — по содержанию белковосвязанного йода в сыворотке крови (БСИ). Применяли метод Barker, Humphrey и Soley (25), заключающийся в осаждении и отмывке йода, связанного с белками крови; сжигании органического йода; растворении йода из золы и из спектрофотометрического определения содержания БСИ. Значения БСИ у обследованных больных равнялись данным нормы, полученным у 20 здоровых лиц (женщин — 15, мужчин — 5 в возрасте 20—55 лет). Применяли и косвенный метод — определение уровня холестерина в крови. В качестве показателей аллергической реактивности использовали определение чувствительности к туберкулину (специфическое аллергическое состояние) и ГП (неспецифическое аллергическое состояние).

Чувствительность к туберкулину определялась с помощью внутрикожного теста (реакция Манту) в разведении 1 : 10 000. Применяли сухой очищенный туберкулин — дериват Линниковой, изготовленный в Ленинградском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток. Раствор приготавливали ex tempore. Реакцию оценивали через 48 часов. Диаметр возникшей гиперемии или папулы измеряли в миллиметрах. ГП сыворотки крови определяли химическим путем (модификация метода Rosenthal и Tabor [26]; Thouvenot, Flavian и Weber [27]). Значения ГП у обследованных больных равнялись данным нормы, полученным у 119 здоровых лиц (женщин — 76, мужчин — 43 в возрасте 18—51 год).

При корреляционном анализе в качестве признаков учитывали давность заболевания (свежее, старое), обширность (ограниченная, средняя, обширная), степень интоксикации (отсутствует, слабая, средняя, сильная), содержание БСИ и холестерина в крови.

Результаты

Сравнительное изучение полученных данных показало, что функциональная активность щитовидной железы у больных с различным характером туберкулезного процесса связана с изменениями аллергической реактивности организма. Эта связь выражалась, главным образом, в изменениях чувствительности к туберкулину. У больных со свежим туберкулезом, наряду со склонностью к повышению тиреоидной активности, характерной являлась и относительно более высокая чувствительность к туберкулину. Типичной реакцией после внутрикожного туберкулинового теста у них было развитие папулы относительно большего диаметра. Больные со старым легочным туберкулезом в период

обострения, а также в период стабилизации характеризовались относительно более низкой чувствительностью к туберкулину. Размеры образовавшейся папулы, по сравнению с папулой у больных со свежим туберкулезом, были меньше. У части больных после внутрикожного туберкулинового теста отмечалась только гиперемия. Это были больные с обширным легочным процессом и наличием выраженных явлений интоксикации. Содержание БСИ в крови у таких больных было обычно понижено.

Таблица 1

Линейные коэффициенты корреляции между чувствительностью к туберкулину и БСИ, давностью, обширностью легочного туберкулеза и выраженностью интоксикации

Показатель	БСИ	Давность	Обширность	Интоксикация
Чувствительность к туберкулину	0,35*	—0,46**	—0,59**	—0,48**

Примечание: Достоверность различий:

* Существенна ($P < 0,05$);

** Весьма существенна ($P < 0,01$).

Наличие и существенность связи между функциональной активностью щитовидной железы и чувствительностью к туберкулину подтвердились и результатами корреляционного анализа (табл. 1, $r = 0,35$; $P < 0,05$). Полученные результаты показали также, что существует отрицательная корреляционная связь между чувствительностью к туберкулину и давностью ($r = -0,46$; $P < 0,01$) и обширностью ($r = -0,59$; $P < 0,01$) легочного процесса, а также выраженностью интоксикации ($r = -0,48$; $P < 0,01$).

Если связь функциональной активности щитовидной железы с изменением специфической реактивности туберкулезных больных являлась существенной, то зависимость от показателя неспецифической реактивности — с ГП — оказалась несущественной. Отсутствие или снижение ГП чаще отмечалось у больных со свежим процессом и преобладанием инфильтративных изменений. Именно у этих больных, несмотря на склонность к повышению тиреоидной функции, связи между ними не существовало. Взаимосвязь отсутствовала, по сравнению с больными со свежими процессами, и у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом, несмотря на различия в значениях ГП и функциональной активности щитовидной железы.

Результаты корреляционного анализа указали на отсутст-

вие связи между содержанием холестерина крови и показателями аллергической реактивности (чувствительность к туберкулину, ГП).

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что существует прямая корреляционная зависимость между повышением функционального состояния щитовидной железы у больных туберкулезом легких и повышением чувствительности к туберкулину.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каланходжаев А. А. Функциональное состояние щитовидной железы при туберкулезе легких. Автореф. канд. дисс. Ташкент, 1959.
2. Каланходжаев А. А. Туберкулез и состояние щитовидной железы в районах эндемического зоба. Автореф. докт. дисс., Ташкент, 1973.
3. Татарникова Н. В. Функциональное состояние щитовидной железы при туберкулезе. Автореф. канд. дисс., М., 1959.
4. Голицина Л. В. Течение экспериментального туберкулеза при различных состояниях щитовидной железы. — В кн.: Автореф. докл. III научн. конф. молодых ученых Центр. ин-та туберкулеза МЗ СССР. М., 1963, 63—64.
5. Дзюбинская Т. К. Щитовидная железа и туберкулез. (Неспецифические реакции организма). Автореф. докт. дисс., Харьков, 1966.
6. Пашенко С. И. Особенности течения легочного туберкулеза у впервые выявленных больных в связи с функциональным состоянием щитовидной железы. Автореф. дисс. докт., М., 1968.
7. Силласту Х. А. О влиянии гипо- и гипертиреоза на экспериментальный туберкулез у морских свинок. — Уч. зап. Тартуского ун-та, 1970, вып. 250, 3—61.
8. Силласту Х. А. О функциональном состоянии щитовидной железы у больных туберкулезом легких. — «Здравоохранение Советской Эстонии», 1972, № 2, 99—102.
9. Pääitalä, J., Isotalo, A. Reaction of the thyroid to experimental tuberculosis in guinea pig. Ann. Med. exp. Fenn., 1954, V. 32, F. 3, 287—291.
10. Турупанова Н. Р. Функциональное состояние щитовидной железы у больных туберкулезом легких. (По данным исследования методом радиоиндикации). — «Сов. мед.», 1961, № 10, 23—29.
11. Зикман В. Течение экспериментального туберкулеза в организме естественно резистентном к туберкулезу. 2. Влияние дийодтиронина на развитие туберкулезного процесса в организме белых крыс. — Изв. АН Лат.ССР, 1962, № 11, 104—106.
12. Long, D. A., Shewell, J. The influence of the thyroid gland on the production of antitoxin in the guinea-pig. Brit. J. exp. Path., 1955, V. 36, No. 4, 351—356.
13. Lurie, M. B. Resistance to tuberculosis. Harvard University Press Cambridge, Massachusetts, 1964.
14. Силласту Х. А., Талимаа Р. Ю. О сдвигах дифференциальной картины лейкоцитов у больных легочным туберкулезом при внутрикожной туберкулиновой пробе. — Уч. зап. Тартуского ун-та, 1956, вып. 42, 25—31.
15. Силласту Х. А., Херинг Л. Х. О гистаминопексин сыворотки крови у больных туберкулезом легких и бронхиальной астмой. — «Пробл. туб.», 1968, № 11, 62—68.

16. Sillastu, H., Hering, L. The histamine-binding capacity of blood serum in patients with pulmonary tuberculosis. *Ann. Med. Int. Fenn.*, 1967, Suppl. 56, 15—18.
17. Sillastu, H., Hering, L. Significance of histaminopexy in pulmonary tuberculosis. *Scand. J. Resp. Dis.*, 1968, Suppl. 65, 215—223.
18. Сукерник Р. И. Содержание гистамина в крови и гистаминопексия при ревматизме. — «Тер. арх.», 1965, № 3, 75—78.
19. Туркевич Ю. Н. Гистаминопексия у больных кожными заболеваниями. Автореф. дисс. канд., Львов, 1968.
20. Лоогна Н. А. Патогенез, клиника, лечение и профилактика профессиональных дерматозов химической этиологии в Эстонской ССР. — Автореф. дисс. докт., Тарту, 1970.
21. Ишимова Л. М., Бородин Ю. П. О гистаминопексии при аллергии. — «Сов. мед.», 1962, № 7, 27—34.
22. Соколова Т. С., Кулябко О. М. Опыт изучения гистаминопексического индекса у детей раннего возраста — здоровых и страдающих аллергическими заболеваниями. — «Педиатрия», 1965, № 3, 16—19.
23. Parrot, J. L., Laborde, C. Le pouvoir histaminopexique du sérum sanguin son absence chez les sujets allergiques. *Presse med.*, 1953, T. 61, No. 63, 1267—1269.
24. Monard, Y. Essai de definition du terrain allergique: l'histaminopexie et l'histaminophylaxie, *Rev. Méd. Liège*, 1961, V. 16, No. 16, 458—466.
25. Barker, S. B., Humphrey, M. J., Soley M. H. The clinical determination of protein-bound iodine. *J. clin. Invest.* 1951, V. 30, No. 55, 55—62.
26. Rosenthal, S. M., Tabor, H. An improved colorimetric method for the investigation of histamine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1948, V. 92, No. 4, 425—431.
27. Thouvenot, J., Flavian, N., Weber, R. Sur une méthode colorimétrique du dosage de l'histamine. Mise au point. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)*, 1957, T. 39, No. 12, 1511—1519.

INFLUENCE OF THYROID ON ALLERGIC REACTIVITY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

H. Sillastu

Summary

A simultaneous examination of the thyroid function and indices of the allergic state (specific and non-specific) was carried out in 47 patients with pulmonary tuberculosis.

The thyroid function was determined by means of the investigation of PBI and blood cholesterol, the allergic reactivity — by means of the tuberculin test (specific allergic state) and by histamine-binding capacity of blood serum (non-specific allergic state).

The results revealed the existence of a direct correlative dependence between the increase in the thyroid function and in the rise of tuberculin sensitivity in patients with pulmonary tuberculosis.

ИЗУЧЕНИЕ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЕТОДОМ ДИСК-ЭЛЕКТРОФОРЕЗА В ПОЛИАКРИЛАМИДНОМ ГЕЛЕ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С СЫВОРОТОЧНЫМ ГЕПАТИТОМ

Э. К. Таммепылд, Х. А. Силласту

Кафедра инфекционных болезней и дерматологии
и кафедра факультетской терапии ТГУ

Метод диск-электрофореза в полиакриламидном геле, благодаря своей высокой чувствительности и хорошей разделительной способности, находит все большее применение в исследованиях нарушений белкового обмена при вирусном гепатите и других поражениях печени. В литературе нет работ, где методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле были бы исследованы белковые фракции сыворотки крови у больных туберкулезом в сочетании с сывороточным гепатитом (СГ). Учитывая вышесказанное, задачей настоящей работы являлось изучение данным методом сыворотки крови у больных туберкулезом в сочетании с СГ и сравнение полученных результатов с соответствующими показателями у больных СГ и у здоровых людей.

Материал и методика

В работе исследовались белки сыворотки крови у 23 больных туберкулезом легких в сочетании с СГ в возрасте от 16 до 69 лет (в среднем 38 лет). Мужчин было 14 человек и женщин — 9. Для получения сравнительных данных обследовали еще 100 больных одним СГ в возрасте от 16 до 79 лет (в среднем 47 лет). Мужчин было 51 человек, женщин — 49. СГ в 16 случаях протекал легко, в 79 случаях — со средней тяжестью и в 28 случаях — тяжело. Большинство больных обследовалось 3—4 раза, т. е. в разгар болезни, на спаде желтухи и в период реконвалесценции. Контрольную группу составляли 46 доноров, которые обследовались однократно.

Распределение больных по клинической форме легочного туберкулеза было следующим: очаговый туберкулез — 12 боль-

ных, диссеминированный (гематоченный) — 4, туберкулема — 4 и инфильтративный туберкулез легких — 3 человека. Инфильтративная фаза заболевания имела у 2 больных, фаза распада — у 4, фаза рассасывания — у 10 и фаза уплотнения — у 7 больных. От момента выявления гепатита туберкулезный процесс в легких у 17 больных не превышал 1 года, а у 6 больных длился больше года.

Диск-электрофорез в полиакриламидном геле проводили по методике В. J. Davis [5] и L. Ornstein [6]. На гель диск-электрофореза наносили по 150 микрограмм белка сыворотки. Электрофорез происходил в специальной камере (А. П. Калликорм [1]), при силе тока 2 мА на каждую трубку с гелем и продолжался 2,5—3 часа. Гели окрашивались 0,2% раствором Xylene brilliant cyanine G. Определение фракции проводилось специальным микроденситометром UT-6905, сконструированном в экспериментальной мастерской Тартуского государственного университета (А. Калликорм и сотр. [2]).

Для характеристики фракций в диск-электрофореграммах использовали коэффициент относительной подвижности — R_T , который представляет собой отношение подвижности данной фракции в миллиметрах к подвижности трансферрина. Для количественной характеристики все белковые фракции в диск-электрофореграммах были сгруппированы в 8 основных зон: преальбумины (R_T от 2,50 до 2,10), альбумины ($R_T = 1,84$), постальбумины (альфа-глобулины, R_T от 1,60 до 1,07), трансферрин (бета-глобулин, $R_T = 1,00$), медленные бета-глобулины (R_T от 0,91 до 0,61), гамма-глобулины (R_T от 0,52 до 0,11), альфа-макроглобулины (R_T от 0,09 до 0,07) и бета-липопротеид ($R_T = 0,04$).

Результаты

Из таблицы 1 выясняется, что у здоровых людей на диск-электрофореграммах сыворотки крови встречается до 29 различных белковых фракций (от 13 до 21 фракции, в среднем 16 фракций). Обычно у здоровых было 1—2 фракции преальбуминов, 2—8 фракций постальбуминов, 2—3 фракции медленных бета-глобулинов, 4—11 фракций гамма-глобулинов и 1—2 фракции альфа-макроглобулинов. Альбумин, трансферрин и бета-липопротеид были представлены в виде лишь одной фракции.

В диск-электрофореграммах как у больных туберкулезом в сочетании с СГ, так и у больных СГ появились «новые» фракции, которые у здоровых людей не наблюдались. У больных туберкулезом в сочетании с СГ это были $R_T = 2,34$, 1,60, 0,91, 0,70 и 0,44, а у больных одним СГ добавочно к названным еще

Таблица 1

**Частота появления белковых фракций сыворотки крови в
диск-электрофореграмме у здоровых и больных сывороточным гепатитом
(в %-ах)**

Зоны фракции	R _т	Здоровые	Больные сывороточным гепатитом		Статистически достоверные различия между больными
			с туберкулезом	без туберкулеза	
Преальбумины	2,50	93,5	80,0*	79,3*	—
	2,34	0	12,9**	8,7	—
	2,10	43,5	72,9**	71,7**	—
Альбумин	1,84	100,0	100,0	100,0	—
Постальбумины	1,60	0	4,7	3,3	—
	1,49	100,0	95,3	100,0	—
	1,40	37,0	31,8	37,0	—
	1,35	58,7	61,2	52,2	—
	1,30	10,9	44,7**	22,8	P < 0,05
	1,25	80,4	51,8**	52,2**	—
	1,20	2,2	15,3**	13,0	—
	1,15	26,1	14,1	12,0	—
	1,07	17,4	37,6**	65,2**	P < 0,01
Трансферрин	1,00	100,0	100,0	100,0	—
Медленные бета-глобулины	0,96	0	0	5,4	—
	0,91	0	3,5	2,2	—
	0,78	100,0	96,5	96,7	—
	0,70	0	2,4	2,2	—
	0,66	97,8	55,3**	67,4**	—
	0,61	2,2	37,6**	22,8**	—
Гамма-глобулины	0,52	50,0	48,2	55,4	—
	0,47	56,5	43,5	51,1	—
	0,44	0	20,0**	29,3**	—
	0,41	58,7	47,1	55,4	—
	0,38	8,7	5,9	5,4	—
	0,34	13,0	41,2**	30,4*	—
	0,30	47,8	20,0**	27,2*	—
	0,26	41,3	48,2	35,9	—
	0,23	67,4	42,4**	43,5**	—
	0,18	47,8	43,5	41,3	—
	0,15	54,3	50,6	60,9	—
	0,11	23,9	24,7	43,5*	P < 0,01
Альфа-макроглобулины	0,09	87,0	58,8**	52,1**	—
	0,07	43,5	48,2	41,3	—
Бета-липопротеид	0,04	100,0	100,0	100,0	—

* P < 0,05 Величины сравниваются с соответствующими величинами

** P < 0,01 здоровых людей. Обозначение достоверности в табл. 2 аналогичное.

фракция с $R_T = 0,96$. Однако статистически значимыми у первых больных оказались фракции с $R_T = 2,34$ и $0,44$, а у вторых — только фракция с $R_T = 0,44$. Несмотря на появление «новых фракций», среднее число фракций сыворотки крови у больных СГ существенно не изменялось. Аналогично здоровым у больных СГ, как с туберкулезом, так и без него на каждую диск-электрофореграмму приходилось в среднем 16 фракций (от 10 до 21 фракций).

У всех или почти у всех больных туберкулезом в сочетании с СГ в диск-электрофореграмме содержались белковые фракции с $R_T = 2,50, 1,84, 1,49, 1,00, 0,78$ и $0,04$. Редко встречающимися фракциями являлись «новые фракции», а также некоторые белковые фракции, имеющиеся и у здоровых людей, с $R_T = 1,20, 1,15$ и $0,38$.

Наряду с появлением «новых фракций» при СГ наблюдались качественные сдвиги в тех фракциях, которые встречались и у здоровых людей. Как видно из табл. 1, у больных туберкулезом в сочетании с СГ существенно чаще выявлялись фракции с $R_T = 2,10, 1,30, 1,20, 1,07, 0,61, 0,34$ и реже, чем у здоровых людей — фракции с $R_T = 2,50, 1,25, 0,66, 0,30, 0,23$ и $0,09$.

Если сравнивать частоту появления белковых фракций сыворотки крови в диск-электрофореграмме больных туберкулезом в сочетании с СГ и больных одним СГ, то у первых чаще имела место белковая фракция с $R_T = 1,30$ и реже с $R_T = 1,07$ и $0,11$. Причины более частого появления некоторых белковых фракций у больных СГ при наличии или отсутствии фонового заболевания остаются неясными, но, вероятно, это связано с особенностями нарушения белковообразовательной функции печени.

Количественный анализ белковых фракций по их основным зонам или группам показал, что как у больных СГ с туберкулезом и без него, так и у здоровых людей в диск-электрофореграммах сыворотки крови превалировал альбумин, затем следовали гамма-глобулины, трансферрин, постальбумины, альфа-макроглобулины, бета-липопротеид, медленные бета-глобулины и преальбумины (см. табл. 2).

По сравнению со здоровыми людьми, как у больных туберкулезом в сочетании с СГ, так и у больных только СГ в диск-электрофореграммах сыворотки крови снижались средние показатели альбумина совместно с преальбуминами. Из фракций глобулинов существенно повышались трансферрин, медленные бета-глобулины и гамма-глобулины. Что же касается альфа-макроглобулинов и бета-липопротеида, то в этих зонах наблюдалось понижение количества белка, которое оказалось более выраженным у больных туберкулезом в сочетании с СГ. Учитывая то обстоятельство, что часть молекул IgM и IgG расположена в зоне альфа-макроглобулинов и бета-липопротеида (Э. Г. Ларский [3]; Т. Ф. Пирогова и сопр. [4]) можно связать

Таблица 2

Количество белка в зонах фракций при диск-электрофорезе белков сыворотки крови у здоровых и больных сывороточным гепатитом (в отн. %-ах)

Зоны фракций	Здоровые (46 исслед.)	Больные сывороточным гепатитом		Статистически достоверные различия между больными
		с туберкулезом (85 исслед.)	без туберкулеза (295 исслед.)	
Преальбумины	$2,1 \pm 0,09$	$1,9 \pm 0,07^*$	$1,9 \pm 0,04^*$	—
Альбумин	$42,7 \pm 0,89$	$36,6 \pm 0,70^{**}$	$40,1 \pm 0,39^{**}$	$P < 0,001$
Глобулины (всего)	$55,2 \pm 0,94$	$61,5 \pm 0,82^{**}$	$58,0 \pm 0,50^{**}$	$P < 0,001$
постальбумины	$6,9 \pm 0,39$	$7,5 \pm 0,27$	$7,1 \pm 0,13$	—
трансферрин	$11,4 \pm 0,31$	$14,2 \pm 0,26^{**}$	$12,4 \pm 0,15^{**}$	$P < 0,001$
медленные бета-глобулины	$3,1 \pm 0,15$	$3,6 \pm 0,15^{**}$	$3,4 \pm 0,09^*$	—
гамма-глобулины	$22,7 \pm 0,63$	$26,9 \pm 0,54^{**}$	$24,6 \pm 0,26^{**}$	$P < 0,001$
альфа-макроглобулины	$6,1 \pm 0,26$	$4,8 \pm 0,38^{**}$	$5,8 \pm 0,13$	$P < 0,01$
бета-липопротеид	$5,0 \pm 0,17$	$4,5 \pm 0,12^{**}$	$4,7 \pm 0,08$	—

понижение белка в указанной зоне при СГ с угнетением в образовании иммуноглобулинов.

У больных СГ на фоне туберкулеза в диск-электрофореграмме количество белка в зоне альбумина и альфа-макроглобулинов было более низким, а в зоне трансферрина и гамма-глобулинов — более высоким, чем у больных одним СГ. Что же касается преальбуминов, постальбуминов, медленных бета-глобулинов и бета-липопротеида, то их средние показатели у больных туберкулезом в сочетании с СГ существенно не отличались от соответствующих показателей у больных одним СГ.

У больных СГ на фоне туберкулеза с давностью более одного года средняя величина альбумина была ниже, а гамма-глобулинов выше, чем у больных СГ с давностью туберкулеза до года. Это указывает на более выраженные функциональные нарушения печени при СГ на фоне туберкулеза большей давности.

У больных туберкулезом в сочетании с СГ можно обнаружить сравнительно ранние сдвиги в количествах альбумина, трансферрина, гамма-глобулинов и альфа-макроглобулинов. Их средние показатели существенно отклонялись от нормы уже в разгаре СГ. Значительно позднее, а именно на спаде желтухи количество белка в зоне фракций медленных бета-глобулинов повышалось, а в зоне бета-липопротеида — понижалось. Даже в период реконвалесценции у этих больных не наблюдалось тенденции к нормализации в средних показателях трансферрина, альфа-макроглобулинов и бета-липопротеида.

У больных СГ наблюдалась аналогичная вышеприведенному

динамика количества белка в зонах фракций. Исключение составляло понижение средних показателей преальбуминов в разгаре и на спаде желтухи, а также нормализация показателей альфа-макроглобулинов и бета-липопротеида, встречающаяся относительно рано, т. е. уже на спаде желтухи.

У обследованных больных был вычислен также корреляционный матрикс по основным зонам белковых фракций в разгаре СГ, на спаде желтухи и в периоде реконвалесценции. Учитывая то, что у больных СГ чаще всего снижается альбумин, синтезируемый только в печени, показатель альбумина сыворотки крови был сопоставлен с показателями других групп белковых фракций диск-электрофореза. Результаты корреляционного анализа показали, что у больных туберкулезом в сочетании с СГ в период разгара желтухи имелась прямая корреляционная связь между альбумином и альфа-макроглобулинами ($r = 0,61$; $P < 0,01$), между альбумином и бета-липопротеидом ($r = 0,52$; $P < 0,05$). Обратная корреляция имела место с постальбуминами ($r = -0,51$; $P < 0,05$), трансферрином ($r = -0,88$; $P < 0,01$), медленными бета-глобулинами ($r = -0,54$; $P = 0,01$) и гамма-глобулинами ($r = -0,86$; $P < 0,01$). Корреляционная связь отсутствовала между альбумином и преальбумином ($r = -0,07$; $P > 0,05$). Аналогичная корреляция сохранялась и в последующем, т. е. на спаде желтухи и в период реконвалесценции.

Если сравнить результаты корреляционного анализа у больных туберкулезом в сочетании с СГ и у больных одним СГ в разгар желтухи, то у первых наблюдалась прямая корреляционная связь между альбумином и альфа-макроглобулинами, а также — бета-липопротеидом, чего у больных СГ без фонового заболевания не отмечалось.

Выводы

1. У больных сывороточным гепатитом как с туберкулезом, так и без фонового заболевания в диск-электрофореграммах сыворотки крови появляются «новые фракции», которые у здоровых людей не встречаются.

2. У больных туберкулезом в сочетании с сывороточным гепатитом чаще встречаются белковые фракции с $R_T = 1,30$ и реже с $R_T = 1,07$ и $0,11$, чем у больных одним сывороточным гепатитом.

3. По сравнению со здоровыми людьми, при сывороточном гепатите наблюдается понижение количества белка в зонах альбумина, преальбумина, альфа-макроглобулинов и бета-липопротеида и повышение ее в зонах трансферрина, медленных бета-глобулинов и гамма-глобулинов, которые более выражены у больных туберкулезом.

4. У больных туберкулезом в сочетании с сывороточным гепатитом средние показатели альбумина, трансферрина, гамма-глобулинов и альфа-макроглобулинов отклонялись от нормы уже в разгар болезни, а медленные бета глобулины и бета-липопротеид — на спаде желтухи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калликорм А. П. Здравоохр. Сов. Эстонии, 1974, № 6, 561—563.
2. Калликорм А. П., Яагосильд А. Д., Раамат Р. Э. Здравоохр. Сов. Эстонии, 1973, № 3, 265—266.
3. Ларский Э. Г. Методы зонального электрофореза. М., 1971.
4. Пирогова Т. Ф., Воробьева Л. Ф., Дмитриев В. И. — В кн.: Материалы IV Всесоюзной конфер. по клин. биохимии и клин. морфологии инф. болезней. Рига, 1973, 220—221.
5. Davis, B. J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, V. 121, 404—427.
6. Ornstein, L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, V. 121, 321—349.

INVESTIGATION OF BLOOD SERUM PROTEINS BY DISC ELECTROPHORESIS IN POLYACRILAMID-GEL IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH SERUM HEPATITS

Е. Tammepõld, H. Sillastu

Disc electrophoresis in polyacrilamid-gel was used in the investigation of blood serum proteins in 23 patients with pulmonary tuberculosis in combination with serum hepatitis, in 100 patients with serum hepatitis alone and in 46 donors. The results revealed the formation of "new" fractions in disc electrophoresis in patients with serum hepatitis as well in patients with tuberculosis in combination with serum hepatitis. These "new" fractions did not develop in healthy persons. The fraction with $R_T = 1.30$ was more frequent and the fractions with $R_T = 1.07$ and 0.11 were more rare in patients with tuberculosis in combination with serum hepatitis in comparison with the patients with serum hepatitis alone.

The decrease in the amount of protein in the zones of albumins, prealbumins, alpha-macroglobulins and beta-lipoproteins was more expressed in patients with serum hepatitis and the increase in the zones of transferrin, slow beta-globulins and gamma-globulins — in patients combined with tuberculosis in comparison with the healthy persons.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С СЫВОРОТОЧНЫМ ГЕПАТИТОМ

Э. К. Таммепылд, В. К. Залцмане

Кафедра инфекционных болезней и дерматологии ТГУ
и Проблемная лаборатория клинической биохимии инфекционных болезней
Рижского медицинского института

Если ультраструктура печени у больных вирусным гепатитом изучена достаточно хорошо (G. Holle [8], А. Ф. Блюгер и сопр. [1], E. J. Wills [10], I. Pavel и сопр. [9] и др.), то изменениям, возникающим при сывороточном гепатите (СГ) с сопутствующей инфекцией, до сих пор не уделялось должного внимания. В литературе мы не нашли работ, где была бы исследована ультраструктура печени у больных туберкулезом легких в сочетании с СГ. В то же время известно, что заболеваемость вирусным гепатитом среди больных туберкулезом в несколько раз выше, чем общая заболеваемость вирусным гепатитом (Б. А. Герасун [2], В. Г. Рейзенбук и С. К. Рауд [4], Э. К. Таммепылд и А. А. Данилович [6]). Учитывая вышесказанное, задачей настоящей работы явилось изучение ультраструктуры печени у больных туберкулезом легких в сочетании с СГ.

Материал и методика

Ультраструктурные изменения печени исследовались у 7 больных туберкулезом легких в сочетании с СГ в возрасте от 21 до 61 года. Мужчин было 5 и женщин 2. СГ в 6 случаях протекал со средней степенью тяжести и в одном случае легко. У всех больных в сыворотке крови иммунологически был выявлен HB_s-антиген.

У 4 обследованных лиц сывороточному гепатиту сопутствовала очаговая форма легочного туберкулеза, у 2 — диссеминированная (гематогенная) форма и у одного больного — инфильтративная форма легочного туберкулеза. Фаза рассасывания туберкулеза наблюдалась у 5 больных, фаза распада — у

1 и уплотнения — у 1 человека. Туберкулезный процесс в легких у всех больных протекал не более 1 года до момента выявления СГ.

Материал для электронномикроскопического исследования был взят путем прижизненной пункции печени с помощью оригинальной пункционной иглы Менгини на спаде желтухи. Пунктат фиксировали в 3%-ом глютаральдегиде на буфере коллидина. Постфиксацию проводили 1%-ой четырехокисью осмия и материал заливался в Эпон-812. Срезы получали на ультрамикротоме LKB-8810A, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Электронномикроскопически (микроскоп JEM-6C) препараты исследовали в Проблемной лаборатории клинической биохимии инфекционных болезней Рижского медицинского института.

Результаты и обсуждение

У больных туберкулезом в сочетании с СГ наблюдались значительные изменения ультраструктуры печеночных клеток, отражающие нарушение обмена белков. Изменения ядер и цитоплазматических органоидов гепатоцитов по интенсивности отличались и в единичных клетках имели необратимый характер. У больных туберкулезом в сочетании с СГ практически не встречались гепатоциты с полностью интактными органоидами. Гипертрофия и гиперплазия органоидов в отдельных гепатоцитах отражали и внутриклеточные репаративные процессы.

Наши исследования показали, что в большинстве гепатоцитов ядра имели округлую форму с гладкими или слегка извилистыми контурами ядерной мембраны. Некоторые ядра характеризовались неравномерным расположением хроматина. Ядрышки обычно были гипертрофированы и часто примыкали к ядерной мембране. В ядрах двух гепатоцитов обнаруженные розетки гликогена очевидно имели цитоплазматическое происхождение и не являлись характерным феноменом у обследованных больных. Изменение ядра при некрозе отдельных гепатоцитов сводилось к его распаду, вокруг которого наблюдался лизис цитоплазматических органоидов. Наряду с признаками цитолиза о регенерации свидетельствовали двухъядерные гепатоциты и структура единичных ядер: обособление хроматинного материала в отдельные зоны, образование фигур митоза.

В цитоплазме большинства гепатоцитов присутствовало большое количество митохондрий. Среди них выражен полиморфизм повреждений, что наблюдалось даже в пределах одного гепатоцита. Параллельно с митохондриями нормальной структуры часто выявлялись большие группы митохондрий со значительными изменениями. Это выражалось в сильном набухании и просветлении их матрикса, в дезориентации и исчезновении

митохондриальных крист. Весьма часто отмечалась «миелиновая» дегенерация митохондрий. Набухание многих митохондрий достигало такой степени, когда это оценивалось как необратимый процесс. Как следствие дегенеративных изменений митохондрий, в цитоплазме многих гепатоцитов наблюдалось деление, почкование и появление молодых форм митохондрий. Этот признак репаративной внутриклеточной регенерации по интенсивности превышал обычное физиологическое возобновление этого органонда.

Гранулярная эндоплазматическая сеть часто была фрагментирована и вакуолизирована, наблюдалась дезорганизация регулярного расположения ее цистерн. Отмечался отрыв рибосом с образованием увеличенного количества свободнолежащих рибосом и полисом в матриксе цитоплазмы отдельных гепатоцитов. Однако в большинстве гепатоцитов общее количество рибосом было уменьшено. Часть рибосом соединялась с гранулами гликогена и образовывала крупные розеткообразные агрегаты величиной до 50 нм, описанные в литературе многими авторами при вирусном гепатите (А. Ф. Блюгер и сотр. [1], E. J. Wills [10], I. Pavel и сотр. [9] и др.). Эти розеткообразные электронплотные комплексы располагались как в зонах гладкой эндоплазматической сети, так и вблизи митохондрий. В некоторых гепатоцитах выявлялась гиперплазия гранулярной эндоплазматической сети, которая обычно локализовалась вокруг митохондрий и вблизи ядра. Это указывает на неспецифическое повышение функциональной активности соответствующего гепатоцита.

Изредка в цитоплазме гепатоцитов обнаруживались единичные липидные включения различной величины. Как правило, они были лишены мембраны и имели гомогенную или слоистую структуру.

Первичные лизосомы в гепатоцитах встречались редко. В основном в цитоплазме гепатоцитов присутствовали вторичные лизосомы — цитоллизосомы различной величины и электропной плотности. Они часто содержали миелиноподобные образования, остатки разрушенных митохондрий, мембран эндоплазматической сети и рибосом.

В межклеточных желчных капиллярах у больных туберкулезом в сочетании с СГ не выявлено существенных изменений, они имели хорошо развитые микроворсинки и четкие десмосомы. Только у отдельных желчных капилляров выявлялась незначительная редукция микроворсинок. Иногда вблизи желчных капилляров обнаруживались расширенные пузырьки и каналцы комплекса Гольджи, что свидетельствует о повышенной функциональной активности этого органонда в единичных гепатоцитах.

В цитоплазме некоторых желчно-эпителиальных клеток на-

блюдалась вакуолизация эндоплазматической сети. Митохондрии и комплекс Гольджи имели обычную структуру. Поверхность желчно-эпителиальных клеток со стороны просвета покрыта множеством микроворсинок. Под этими клетками четко выделялась гомогенная базальная мембрана умеренной электронной плотности.

Отсутствие существенных изменений в ультраструктуре желчных капилляров и желчно-эпителиальных клеток хорошо соответствует литературным данным о меньшей частоте воспалительных процессов в желчных путях при вирусном гепатите у больных туберкулезом (Р. К. Суранчиева [5], Е. А. Задорожная и В. П. Бублий [3], Э. К. Таммепылд и А. Ю. Труупылд [7]). Это обстоятельство может быть объяснено, по-видимому, длительным лечением туберкулостатическими препаратами, оказывающими определенное влияние и на бактериальную флору желчных путей.

Весьма часто наблюдалось сдувание микроворсинок васкулярной мембраны гепатоцитов, что говорит о повреждении синусоидального полюса клетки у больных СГ на фоне туберкулеза.

Встречались некоторые гепатоциты с выраженной деструкцией всех цитоплазматических органоидов и ядер: наблюдалось стирание строения клетки, распад тонкой структуры цитоплазмы, в клетках выявлялись большие вакуоли, снижалась электронная плотность гепатоцитов, терялась структурная целостность плазматических мембран. Эти изменения свидетельствуют о нарастании дистрофических изменений в печеночных клетках и о возникновении очаговых некрозов.

Выявлялись также единичные тельца Каунсильмена, представляющие собой некротизированные клетки и отражающие тотальный коагуляционный некроз.

В купферовских клетках у больных туберкулезом в сочетании с СГ имелись ультраструктурные признаки их пролиферации и активации в виде увеличенного ядра, гипертрофированной эндоплазматической сети, увеличенного числа лизосом и пиноцитозных пузырьков. В клетках Купфера отмечалось также сокращение их цитоплазматических отростков, освобождение этих клеток в просвет синусоидов, что ведет к расширению пространства Диссе и к образованию прямой связи васкулярной мембраны гепатоцита с синусоидом. В просветах синусоидов часто выявлялись лейкоциты, макрофаги, содержащие много полиморфных лизосом.

Выводы

1. Сывороточный гепатит у больных легочным туберкулезом протекает качественно с такими же ультраструктурными изме-

нениями печени (дистрофия, некроз, регенерация гепатоцитов и пролиферация купферовских клеток), как и без туберкулеза.

2. У больных сывороточным гепатитом в сочетании с туберкулезом почти отсутствуют существенные патологические сдвиги в ультраструктуре желчных капилляров и желчно-эпителиальных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А. Ф., Безпрозванный Б. К., Клембовский А. И., Синельникова М. П., Шумкина О. Б. Тонкая структура печени при некоторых патологических процессах. Электронномикроскопический атлас. Рига, 1964.
2. Герасун Б. А. Вирусный гепатит у больных туберкулезом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Львов, 1971.
3. Задорожная Е. А., Бублий В. П. Врачеб. дело, 1972, № 1, 73—75.
4. Рейзенбук В. Г., Рауд С. К. В кн.: Сб. докл. симпозиума по вирусологии. Таллин, 1971, 97—100.
5. Суранчиева Р. К. Сов. здравоохран. Киргизии, 1967, № 2, 48—51.
6. Таммепылд Э. К., Данилович А. А. В кн.: Сб. докл. II республ. съезда эпидемиол., микробиол., инфекционистов и гигиенистов. Таллин, 1972, 159—161.
7. Таммепылд Э. К., Труупылд А. Ю. Пробл. туберкулеза, 1975, № 12, 64—69.
8. Holle, G. Deutsch. Med. Wschr., 1960, Bd. 85, 2089—2093.
9. Pavel, I., Petrovici, Al., Bonaparte, H. Ultrastructura hepatica in ictere. Bucuresti, 1972.
10. Wills, E. J. Arch. Path., 1968, V. 86, 184—207.

ULTRASTRUCTURE OF LIVER IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS COMBINED WITH SERUM HEPATITIS

E. Tammepõld and V. Zaltsmane

Summary

The ultrastructural changes of the liver were investigated in 7 patients with pulmonary tuberculosis combined with serum hepatitis. It was revealed that the ultrastructural changes in the liver in patients with pulmonary tuberculosis combined with serum hepatitis were identical to the changes observed in serum hepatitis alone (dystrophy, necrosis, regeneration of hepatocytes and the proliferation of Kupffer's cells). The pathological changes expressed in the ultrastructure of bile canaliculi and of biliary epithelial cells were absent in patients with pulmonary tuberculosis combined with serum hepatitis. The latter fact could be explained by the prolonged treatment with tuberculostatic drugs influencing to a certain extent the bacterial flora of the biliary tract.

ФИТОГЕМАГГЛЮТИНИНОВАЯ ВНУТРИКОЖНАЯ ПРОБА ПРИ ЛЕГОЧНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И СЫВОРОТОЧНОМ ГЕПАТИТЕ

Э. К. Таммепылд, Х. А. Силласту

Кафедра инфекционных болезней и дерматологии
и кафедра факультетской терапии ТГУ

Фитогемагглютинин (ФГА) является неспецифическим активатором Т-лимфоцитов, вызывающим *in vitro* бласт-трансформацию этих клеток (F. Th. C. Willems и сотр. [15], X. М. Векслер [3] и др.). Исследованиями последних лет показано, что при инъекции ФГА внутрикожно развивается аллергическая реакция замедленного типа, интенсивность которой отражает состояние клеточного иммунитета организма (R. J. Bonforte и сотр. [12], G. J. Lawlor и E. P. Stichm [14], Y. P. Kataria и сотр. [13]).

По данным литературы, иммунологическая реактивность организма снижается как при сывороточном гепатите (А. И. Хочава [10], В. П. Бублий и сотр. [2], Е. М. Тареев и сотр. [9]), так и при туберкулезе (Л. С. Когосова и сотр. [5], В. Г. Колб [6], Е. Ф. Чернушенко и сотр. [11]). Нам не удалось найти исследований о том, в какой мере страдает иммунобиологическая реактивность организма при сочетанном течении туберкулеза и сывороточного гепатита. Последняя проблема является актуальной, т. к. у больных туберкулезом вирусный гепатит встречается даже в 8—10 раз чаще, чем общая заболеваемость населения вирусным гепатитом (Б. А. Герасун [4], В. Г. Рейзенбук и С. К. Рауд [7], Э. К. Таммепылд и А. А. Данилович [8]).

Учитывая вышесказанное, задачей настоящей работы явилось изучение с помощью внутрикожной фитогемагглютининовой пробы функциональной активности Т-лимфоцитов у больных как сывороточным гепатитом, так и туберкулезом, а также при их сочетанном течении.

Материал и методика

В работе исследовали внутрикожную фитогемагглютининовую пробу у 112 человек в возрасте от 18 до 74 лет (в среднем

43 года). Мужчин было 72 и женщин — 40. Из обследованных у 50 был туберкулез легких, у 26 — сывороточный гепатит, у 16 — сывороточный гепатит на фоне туберкулеза, 20 здоровых людей составляли контрольную группу.

Распределение больных по клинической форме легочного туберкулеза было следующим: диссеминированный (гематогенный) туберкулез — 7 больных, очаговый — 25, инфильтративный — 13, туберкулёма — 12 и фиброзно-кавернозный туберкулез легких — 9 человек. Инфильтративная фаза заболевания имела у 22 больных, фаза распада — у 20, фаза рассасывания у 14 и фаза уплотнения — у 10 больных. У 41 больного туберкулезный процесс в легких не превышал 1 года, а у 25 больных длился более года.

Сывороточный гепатит в 27 случаях протекал со средней степенью тяжести, в 3 случаях легко и в 12 случаях тяжело. У всех больных был выявлен HB_s-антиген. Большинство больных сывороточным гепатитом как на фоне туберкулеза, так и без фонового заболевания обследовалось 3 раза, т. е. в разгаре болезни, на спаде желтухи и в период реконвалесценции. Больных только туберкулезом и здоровых людей обследовали однократно.

Для реакции 0,04% фитогемагглютинин (Венгерский «Ренал») в физиологическом растворе поваренной соли вводили внутривенно в количестве 0,1 мл в ладонную поверхность предплечья. Результаты внутрикожной реакции оценивали через 24 и 48 часов на основании диаметра папулы в миллиметрах.

Результаты и обсуждение

У здоровых людей диаметр папулы внутрикожной ФГА пробы через 24 часа был от 5 до 15 мм, в среднем $10,6 \pm 1,04$ мм, что соответствовало данным У. Р. Kataria и соотр. [13], наблюдавшим средний диаметр инфильтрации внутрикожной ФГА пробы у контрольных лиц 10,7 мм. Через 48 часов диаметр уменьшался в 2—4 раза и через 72 часа папула совсем исчезала. Так как внутрикожная ФГА проба была наиболее интенсивной через 24 часа, в анализе результатов настоящей работы учитывали только эти данные.

У больных туберкулезом легких интенсивность внутрикожной ФГА пробы снижалась по сравнению с контрольной группой (средний диаметр инфильтрата $8,3 \pm 0,49$, $P < 0,05$). Интенсивность ее у больных была наиболее понижена в фазе инфильтрации и распада процесса. В фазе рассасывания и уплотнения, т. е. во время улучшения туберкулезного процесса интенсивность внутрикожной ФГА пробы повышалась, но не достигала соответствующих показателей здоровых людей (см. табл. 1).

Таблица 1

Фитогемагглютининовая внутрикожная проба у больных туберкулезом с сопутствующим сывороточным гепатитом и у больных туберкулезом в зависимости от фазы туберкулезного процесса (средний диаметр папулы в мм-ах)

 $\bar{x} \pm m$

Группы больных	Фаза туберкулезного процесса			Все фазы
	инфильтрации и распада	рассасывания	уплотнения	
Туберкулез с СГ	$5,7 \pm 0,94^{**}$	$9,1 \pm 0,50$	$7,0 \pm 0,76^{**}$	$8,3 \pm 0,49^{**}$
Туберкулез	$7,6 \pm 0,59^{**}$	$10,1 \pm 1,01$	$8,5 \pm 0,94^*$	$7,7 \pm 0,49^*$
P	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

* $P < 0,05$ Величины сравниваются с соответствующими величинами здоровых людей ($10,6 \pm 1,04$). Обозначение достоверности в

** $P < 0,01$ табл. 2 аналогичное.

У больных туберкулезом легких с сопутствующим сывороточным гепатитом диаметр папулы составлял в среднем $7,7 \pm 0,49$ мм. Интенсивность внутрикожной пробы снижалась относительно больше у тех больных, где туберкулезному процессу в фазе инфильтрации и распада сопутствовал сывороточный гепатит ($P < 0,05$). В интенсивности внутрикожной ФГА пробы не наблюдалось существенного снижения при сывороточном гепатите, сопутствующем туберкулезному процессу в фазе рассасывания и уплотнения.

У больных сывороточным гепатитом интенсивность внутрикожной ФГА пробы значительно снижалась по сравнению с контрольной группой (средний диаметр инфильтрата $7,5 \pm 0,52$ мм, $P < 0,01$, см. табл. 2). Наибольшее падение интенсивности внутрикожной ФГА пробы имело место в разгаре сывороточного гепатита, а в дальнейшем наблюдалась тенденция к повышению средних показателей реакции, однако даже в пе-

Таблица 2

Фитогемагглютининовая внутрикожная проба у больных сывороточным гепатитом на фоне туберкулеза и без фонового заболевания в зависимости от периода болезни (средний диаметр папулы в мм-ах)

 $\bar{x} \pm m$

Группы больных	Периоды СГ			Все периоды
	разгар	спад желтухи	реконвалесценция	
СГ с туберкулезом	$6,4 \pm 0,65^{**}$	$7,4 \pm 0,86^{**}$	$8,9 \pm 0,74^*$	$7,7 \pm 0,49^{**}$
СГ	$6,6 \pm 0,79^{**}$	$7,8 \pm 0,94^{**}$	$8,3 \pm 0,89^*$	$7,5 \pm 0,52^{**}$
P	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

риод реконвалесценции внутрикожная проба не достигала соответствующих величин здоровых людей.

У больных сывороточным гепатитом, протекающим на фоне легочного туберкулеза, наблюдалась аналогичная для сывороточного гепатита динамика внутрикожного ФГА теста, причем средние диаметры инфильтрата пробы также не отличались существенно от таковых при сывороточном гепатите. Было бы логичным ожидать более глубокого снижения интенсивности внутрикожной ФГА пробы при совместном течении двух инфекций, т. е. суммарное торможение клеточного иммунитета организма как сывороточным гепатитом, так и туберкулезом. Результаты настоящей работы показали, что при заболевании сывороточным гепатитом у туберкулезного больного активность Т-лимфоцитов не падает существенно ниже, чем это можно наблюдать при сывороточном гепатите без фонового заболевания. Вероятно, туберкулезный процесс активизирует механизмы клеточного иммунитета организма, вызывает т. н. состояние готовности защитных механизмов, вследствие чего организм оказывается относительно резистентным иммунодепрессивному влиянию HBs-антигена. Этой точки зрения придерживаются М. М. Авербах и сотр. [1], которые наблюдали у сенсibilизированных туберкулезом животных более быструю мобилизацию макрофагов даже на неспецифический раздражитель, причем усиливалась фагоцитарная активность по отношению к другим микробам и частицам.

По данным настоящей работы, клеточный иммунитет организма активирован в основном у тех больных, где туберкулезный процесс находится в фазе рассасывания и уплотнения, вследствие чего иммунодепрессивное действие HBs-антигена выражается незначительно. Напротив, при сывороточном гепатите, сопутствующем туберкулезному процессу в фазе инфильтрации и распада, активность Т-лимфоцитов существенно падает.

Выводы

1. У больных как туберкулезом легких, так и сывороточным гепатитом интенсивность внутрикожной фитогемагглютининовой пробы снижается параллельно остроте инфекционного процесса.

2. У больных сывороточным гепатитом, протекающем на фоне легочного туберкулеза, интенсивность внутрикожной фитогемагглютининовой пробы не падает существенно ниже соответствующих показателей сывороточного гепатита, видимо, в результате активации клеточных защитных механизмов организма, вызванных туберкулезным процессом.

3. Клеточные иммунные механизмы организма активированы в основном при туберкулезном процессе в фазе рассасывания и уплотнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М., Гергерт В. Я., Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. М., 1974.
2. Бублий В. П., Богданова В. И., Панченко Л. А. В кн.: Труды второго Московского мед. ин-та, вып. 1, т. 2, 1973, 57—61.
3. Векслер Х. М. В кн.: Тезисы докл. научн. конфер. «Проблемы ауто-аллергии в практической медицине.» Таллин, 1975, 210—212.
4. Герасун Б. А. Вирусный гепатит у больных туберкулезом. Автореф. канд. дисс. Львов, 1971.
5. Когосова Л. С., Чернушенко Е. Ф., Костромина В. П. В кн.: Материалы научн. конфер. «Иммунореактивность организма». Калининград—Таллин, 1973, 264—266.
6. Колб В. Г. Биофизические аспекты реактивности организма при туберкулезе. Минск, 1974.
7. Рейзенбук В. Г., Рауд С. К. В кн.: Сб. докл. симпозиума по вирусологии. Таллин, 1971, 97—100.
8. Таммепяйд Э. К., Данилович А. А. В кн.: Сб. докл. II республ. съезда эпидемиол., микробиол., инфекционистов и гигиенистов. Таллин, 1972, 159—161.
9. Тареев Е. М., Канторович Р. А., Ананьев В. А., Траянова Т. Г., Мажаров М. К., Ленчик В. И., Касавина М. А., Апросина З. Г., Семендяева М. Е., Розанова Л. Б. В кн.: Сб. трудов «Австралийский (SH-HB) антиген при вирусном гепатите». М., 1973, 102—105.
10. Хочава А. И. Неспецифическая реактивность организма при инфекционном гепатите Боткина. Автореф. докт. дис. Иваново, 1971.
11. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С., Костромина В. П., Ба-лицкая Н. А. Пробл. туберкулеза, 1975, № 1, 37—41.
12. Bonforte, R. J., Topilsky, M., Siltzbach, L. E., Clade, P. R., J. Pediat., 1972, v. 81, 775—780.
13. Kataria, Y. P., Lo Buglio, A. F., Helentjaris, T., Bromberg, P. A. Amer. Rev. Resp. Dis., 1975, v. 112, 575—578.
14. Lawlor, G. J., Stichm, E. P. Clin. Res. Proc., 1972, v. 20, 267.
15. Willems, F. Th. C., Melnick, J. L., Rawls, W. E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1960, v. 130, 652—661.

PHYTOHEMAGGLUTININ SKIN TEST IN PULMONARY TUBERCULOSIS AND SERUM HEPATITIS

E. Tammepõld and H. Sillastu

Summary

The intracutaneous test with phytohemagglutinin was used to investigate the activity of T-lymphocytes in 50 patients with pulmonary tuberculosis, in 26 patients with serum hepatitis, in 16 patients with serum hepatitis combined with pulmonary tuberculosis and in 20 healthy persons. It was revealed that the intensity of the phytohemagglutinin skin test decreases along with the severity of the inflammatory changes in patients with pulmonary tuberculosis as well in patients with serum hepatitis. The intensity

of the phytohemagglutinin test does not reach an essentially lower level in patients with pulmonary tuberculosis combined with serum hepatitis. The latter is probably caused by the activating role of tuberculosis. Immunity is activated mainly at the healing stage of tuberculosis.

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS (PAP) WITH UNUSUAL LONG HISTORY AND SPONTANEOUS REMISSION: THIRD PAP CASE REPORTED FINLAND

P. Tani and H. Sillastu

Department of Pulmonary Diseases, University Central Hospital, Helsinki
Department of Internal Diseases, State University of Tartu

"Within the past five years, and at an increasing rate within recent months, we have encountered 27 cases of remarkable disease of the lung that consist of the filling of the alveoli by a PAS-positive proteinaceous material, rich in lipid. This material appears to be produced by the lining cells, which slough into the lumen, ultimately becoming necrotic and yielding granules and variable laminated bodies to the alveolar content". By using these words Rosen, Castleman and Liebow [1] described for the first time a new disease, which they called pulmonary alveolar proteinosis (PAP). Soon after this Payseur et al. [2] reported a case undiagnosed during life and a case report with unusual clinical and laboratory manifestations was published by Landis et al. [3]. During the subsequent ten years there were published 139 cases as presented in the literature review by Davidson and MacLeod [4]. Some years later the number of reported cases was 220 (Ballin et al. [5]). PAP is also described by the Soviet scientists [6—8]. Two cases have been reported in Finland [9, 10]. Nowadays the term "Alveolar lipo-proteinosis" is also used.

The purpose of the present authors is to report a third PAP case from Finland. A spontaneous remission after an unusual long period of 15 years from the first signs to the final diagnosis of the disease is an interesting additional reason for the publishing. Obviously our case will be the first one examined cine-densigraphically because we have not succeeded in finding any reported results on pulmonary circulation obtained by using the cine-densigraphy in PAP.

Aetiology. Aetiology of PAP is still more or less unknown. Experimental studies support a theory that PAP may be a tissue response to a variety of non-specific chemical irritants. The disease

has been induced in animals by exposing them with inhaled Pyro-aluminium, quartz, cristobalite and non-fibrogenic feldspar [11, 12]. Likhachev et al. [8] used a chronic inhalation of electro-welding copper-containing aerosols in such condensations as may develop under similar concentrations during electron welding. On the other hand, Vijeyratnam and Corrin [13] caused PAP in rats by giving per os an anti-depressive drug, iprindole, but the doses were relatively much bigger than those used in human therapy.

Davidson and MacLeod [4] analysed reports of 139 cases published by various authors. Nearly half of the patients had been exposed to dusty environments or solvents including e.g. wood, silica in various forms, asbestos, barium, resins and chemicals used in the truck gardening and agriculture, but more than a half of the patients had no such history.

Pathogenesis. There are at present two widely accepted basic phenomena: 1) overproduction of the proteinaceous material into the alveolar space and 2) failure of the normal alveolar, bronchiolar and bronchial clearance mechanism. According to Rosen et al. [1] much of the proteinaceous material was formed by transformation of large mononuclear cells in the walls of the alveoli, the so-called "septal cells", which increased in number and size. These cells slough into the lumen, and the cytoplasm disintegrated, apparently became transformed into laminated bodies representing probably portions of disintegrated lining cells, enlarged by deposition of the proteinaceous material. Results of Kuhn et al. [14] support this opinion. They observed further that at the margins of the lesion there were lipid-filled macrophages which appear to contribute to the removal of the material, and it was suggested by these authors that the alveolar clearing process was defective.

Corrin and King [11] presented in 1970 an experimental model using rats exposed to Pyro-aluminium, quartz and cristobalite dusts. An electron microscopy showed that the alveolar material was composed of numerous bodies, each consisting of many wavy lamellae derived from the type II alveolar epithelial cells. The lamellar cytosomes of the type II cells are believed to represent pulmonary surfactant and are normally extruded into the alveoles. This process appeared to be accentuated in PAP, which thus may represent an accumulation of the pulmonary surfactant. In the early stages, extruded lamellar bodies are rapidly taken by the alveolar macrophages and become a predominant ultrastructural component of these cells. Eventually the foamy macrophages disintegrate, releasing their content into the alveoli. The free foamy "septal cells" are in fact macrophages resembling desquamated "septal cells" on light microscopy. Once macrophages become distended with lamellar bodies they round up and their mobility is seriously impaired causing the decrease in alveolar clearing.

According to Corrin and King [11] the overproduction mechanism would mean the overproduction of the alveolar surfactant derived from type II alveolar cells. However, there are also other important observations made in a clinical disease of man. Significant amounts of substances other than alveolar surfactant must be also present in the proteinotic material because the extracts of proteinotic tissue were not surface-active and inhibited a normal surfactant as presented by Kuhn et al. [14]. Sahu et al. [15] compared two different materials obtained by pulmonary lavage of 6 patients and from the lamellar organelles of normal rabbit lungs. Several phospholipides, as well as most of the neutral lipides, were present only in the patients. These findings suggest that the surfactant is only one source of the intra-alveolar overproduction material. The bronchiolar Clara cells may also play an equally important role in the overproduction of surfactant, perhaps of a different chemical nature [16]. Kietz et al. [17] detected also acid mucopolysaccharides in the granules of the intra-alveolar substance.

Prognosis and therapy. According to the literature analysed by Davidson and MacLeod (4) there were 45 deaths (32 per cent) among 139 reported cases. In 17 patients PAP had been solely responsible for death which occurred from 6 to 18 months after the recognition of the disease. In 21 cases, while death was in part related to PAP, there were serious complicating diseases such as nocardiosis, cryptococcal infection, aspergillosis or mucormycosis. In 7 cases PAP, though present, was not a factor of death. On the other hand, the radiological resolution was complete or almost complete in 34 patients (24 per cent), from which the clearing was spontaneous in 14 cases, and with 20 patients improvement coincided with therapy. The filling of alveoli is an important factor, which can cause a death from respiratory insufficiency. A coincidence of the afore-mentioned fungal diseases, to which a disease caused by *Histoplasma capsulatum* was added by Hartung and Salfelder [18], may be fatal.

Trypsin and N-acetyl-L-cystein have been used in the treatment. The results have been positive, uncertain or negative [5, 19, 20]. A bronchial lavage has given better results (21—23). The bronchial irrigation has been performed in children even by using the partial cardiopulmonary bypass [24].

Case Report

The patient analysed was a farmer born in 1935. Except for a wheezing cough there were no remarkable diseases in the previous history. The BCG-vaccination was performed at the age of 15 years. Roentgenological opacities were detected in the lungs in 1952 (Fig. 1), and an admission to a tuberculosis hospital followed. An antituberculosis chemotherapy for 6 months resulted

in no changes in the lungs. He was discharged with the diagnosis of eosinophilic pulmonary infiltrations and followed up without any treatment. In 1957 the opacities decreased in the right lung but increased in the left lung (Fig. 2). A pulmonary moniliasis was diagnosed because of the corresponding micro-organisms were found in the sputum. The treatment with antimycotic drugs did not improve the pulmonary lesions, which increased again in 1964 (Fig. 3). Since this year the patient had a breathing distress, especially at heavy work.

In 1967 the patient was admitted to the Department of Pulmonary Diseases of University Central Hospital in Helsinki. The pulmonary lesions had increased in the left lung (Fig. 4) compared with the earlier findings. Except for a nontoxic goiter node a physical examination (*status praesens*) showed normal findings. Also the results of the following examinations were normal or negative: ESR, haemoglobin, number and differential count of leucocytes, number of thrombocytes, urine protein and glucose reactions and sediment, serum GOT, GPT and phosphatases, serum calcium and creatinine concentrations, 24-hour urine calcium excretion, ECG, Kveim's test, bronchoscopy and the corresponding histology of the specimen, bacteriology and cytology of the sputum and bronchial secretion. The spirometry and arterial blood gas analysis (Table 1) revealed a restrictive ventilation defect combined with lowered O_2 and normal CO_2 tension in rest and exercise. Bronchospirrometry and isotope thoracography showed a clearly decreased O_2 consumption and blood perfusion in the left lung, if the percentages of the left lung are compared with those of the right lung. The isotope scanning of the lungs revealed diminished radioactivity in both upper fields and the left lower field indicating the presence of local disturbances in the capillary perfusion (Fig. 5 and 6). The cinedensigraphy showed reduced pulsation of the smallest arteries and arterioles at the site of the biggest lesions in the left lung (Fig. 7) referring to a decreased circulation possibly due to local hypoxaemia and spasms of the small blood vessels. A minor thoracotomy and lung biopsy were performed because the afore-mentioned examinations did not result in an aetiological diagnosis. A specimen was taken from the lesion of the left lower lobe. Light microscopy showed a typical PAP picture (Fig. 8).

Follow-up. The patient changed his occupation for a janitor's tasks because of the pulmonary handicap. The breathing distress disappeared gradually. In 1975 he was examined in the outpatient department of University Central Hospital in Helsinki because of his non-toxic goiter node. X-ray picture (Fig. 9) showed only minimal traces of the previous lesion. He was symptomless subjectively and objectively. The routine laboratory examinations were normal. The respiratory functions were not investigated.

Spirometry and blood gas analysis

Table 1.

1. Spirometry		72 % pnv ¹
VC	4.05 l	69 % pnv
FEV _{1.0}	2.79 l	
FVC	4.05 l	
FEV %	69 %	

VC = vital capacity, FVC = forced vital capacity

FEV_{1.0} = forced expiratory volume/1.0 second

$$\text{FEV \%} = 100 \times \frac{\text{FEV}_{1.0}}{\text{FVC}}$$

¹ % pnv = per cent of predicted normal value

2. Arterial blood gas analysis

	At rest	After exercise of 6 min. 250 kpm/min
O ₂ tension (mm Hg)	72.0	76.5
O ₂ saturation (%)	95	96
CO ₂ tension (mm Hg)	37.0	36.0

Normal values: O₂ tension ≥ 85 mm Hg, O₂ saturation ≥ 97 %
CO₂ tension 35–45 mm Hg

Bronchspirometry and isotope thoracography

Table 2.

1. Bronchspirometry

	Both lungs (l)	% of the total	
		right lung	left lung
Vital capacity	3.28	57	43
Ventilation/min.	6.50	58	42
O ₂ consumption/min.	0.29	65	35

2. Isotope thoracography with ¹³³Xe

	Lung(s)		
	right %	left %	both %
Total capacity	61	39	100
Vital capacity	62	38	100
Blood perfusion	65	35	100

Discussion

The disease of the patient described was detected 6 years earlier than the first report of its occurrence was published in the literature. It is therefore natural that the first diagnosis of this case was tuberculosis. This was a wrong diagnosis but the coexistence of an active or inactive tuberculosis with PAP has been documented in some single cases [22, 25]. A pulmonary moniliasis was the second erroneous diagnosis. Thus this patient resembles a case, in which an occurrence of the fungal infection causes a danger of the undiagnosed disease. During the long history of the disease the pulmonary opcities varied in site and size. That's why it is easy to understand an erraneous diagnosis of the eosinophilic infiltrations. The patient had also a spontaneous remission. It seems almost sure that PAP would have escaped the doctor's attention if the remission had occurred during the chemotherapy of pulmonary tuberculosis or moniliasis. The aforementioned examples illustrate the difficulties, which can occur in the recognition of PAP.

The early stage of the disease is symptomless like in this patient. He experienced a breathing distress later. At this stage the hypoxaemia occurred with normal arterial CO_2 tension and lowered O_2 consumption indicating the presence of the so called alveolar-capillary block, which is a wellknown phenomenon in the PAP literature. On the contrary, information dealing with the pulmonary circulation in PAP is very scanty. The results of the isotope scanning and isotope thoracography showed local perfusion damages, which were relatively clearer than the pathologic phenomena in ventilation and gas exchange. The cinedensigraphy indicated that the perfusion disturbances were due to the local reduction of pulsation of the smallest arteries and arterioles, which can be reflectorily caused by locally reduced arterial O_2 tension.

It is impossible to present definitive conclusions dealing with the aetiology of PAP in this case. It is impossible to confirm or refute the possible pathogenic effect of the hay dust environment, to which the patient had been exposed. It remains also obscure whether the cessation of dust exposure, after the change of the occupation, had been important for the spontaneous remission. In the diagnostic procedures the histologic examination of the lung biopsy specimen seems to be an unavoidable method.

LITERATURE

1. Rosen, S. H., Castleman, B., Liebow, A. A. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Engl. J. Med.*, 1958, V. 258, 1123—1142.
2. Payseur, C. R., Konwaler, B. E., Hyde, L. Pulmonary alveolar proteinosis. A progressive, diffuse fatal pulmonary disease. *Am. Rev. Tub. pulm. Dis.*, 1958, V. 78, 906—915.

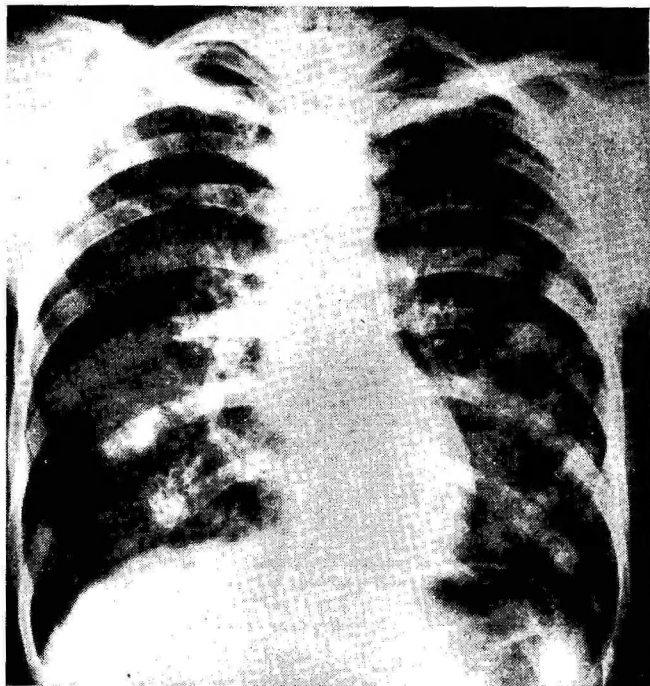


Fig. 1. Multiple bilateral inhomogeneous densities confluent predominantly in the right perihilar region.

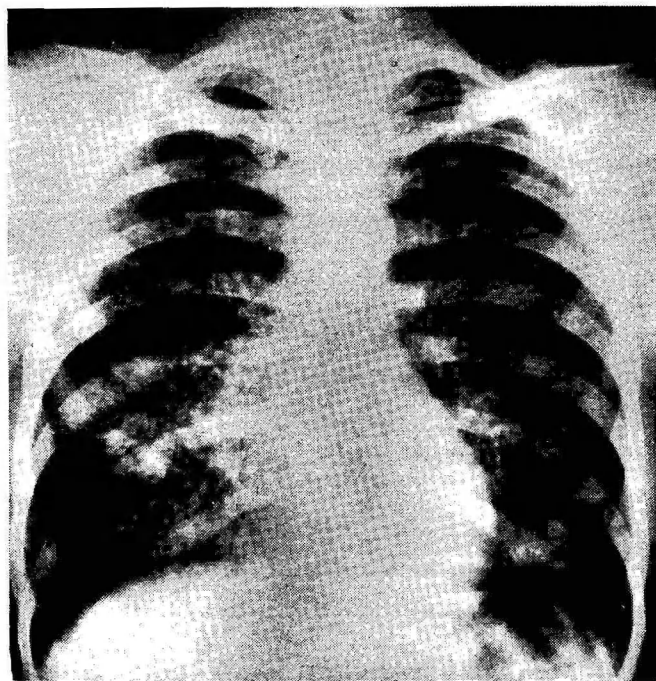


Fig. 2. Multiple bilateral patchy densities, predominantly in the perihilar regions.

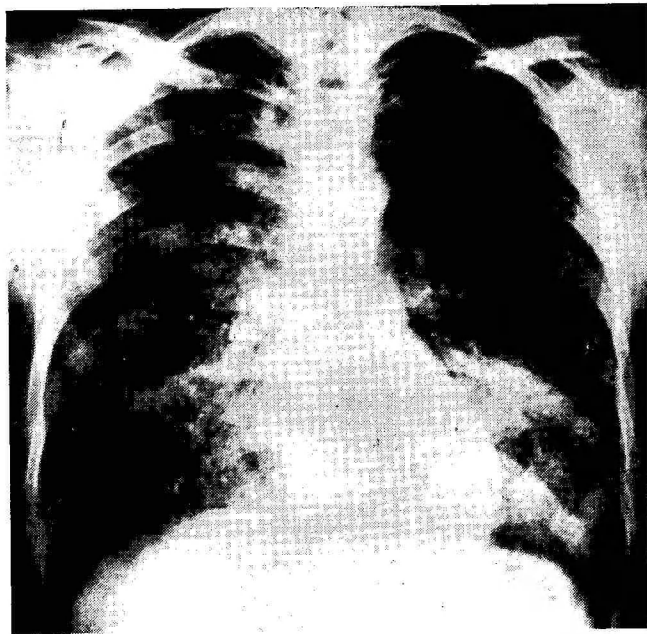


Fig. 3. Multiple bilateral fluffy confluent, predominantly perihilar, densities.

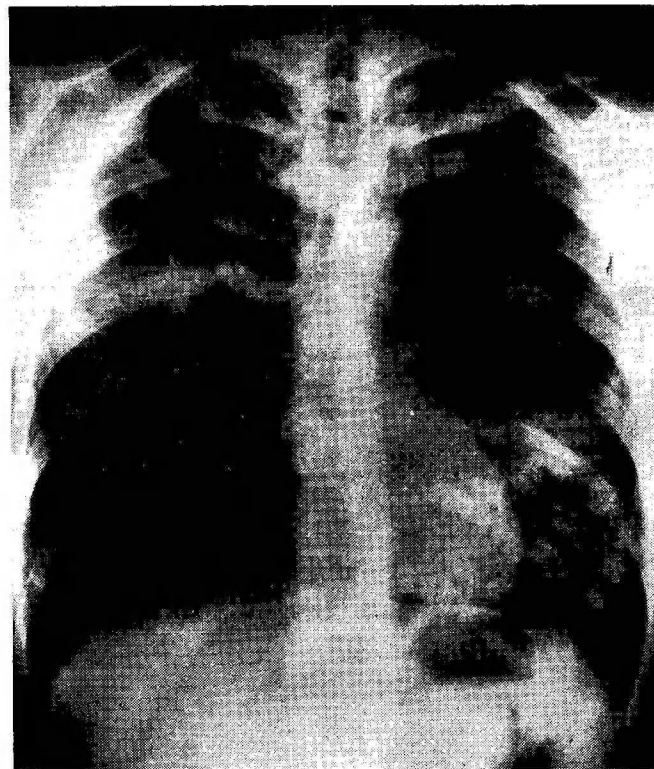


Fig. 4. Patchy areas of fluffy, partly confluent, densities predominantly in the left lower region.

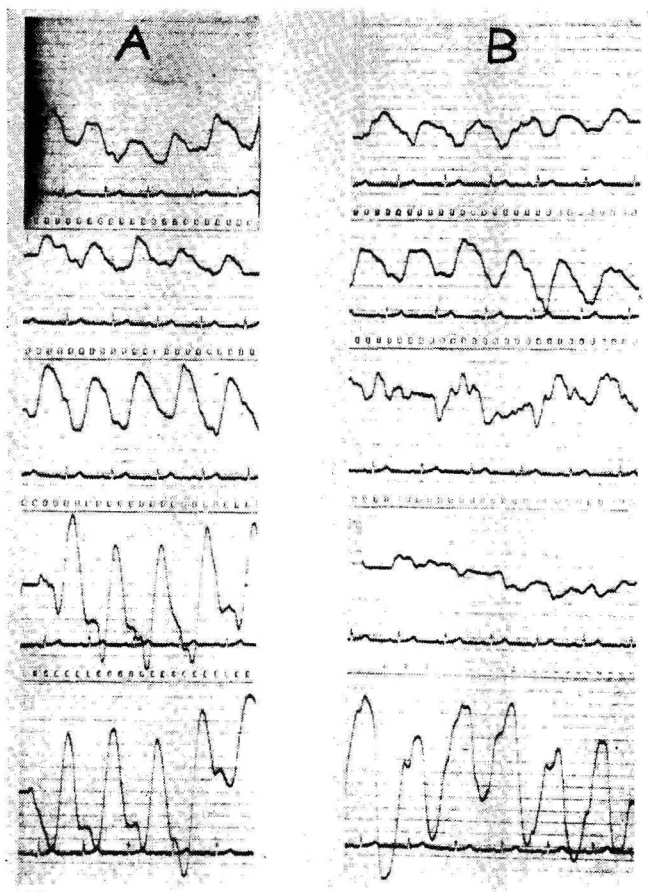


Fig. 7. Pulsation of the small arteries and arterioles in the lungs examined by cinedensigraphy.
A — right lung, B — left lung

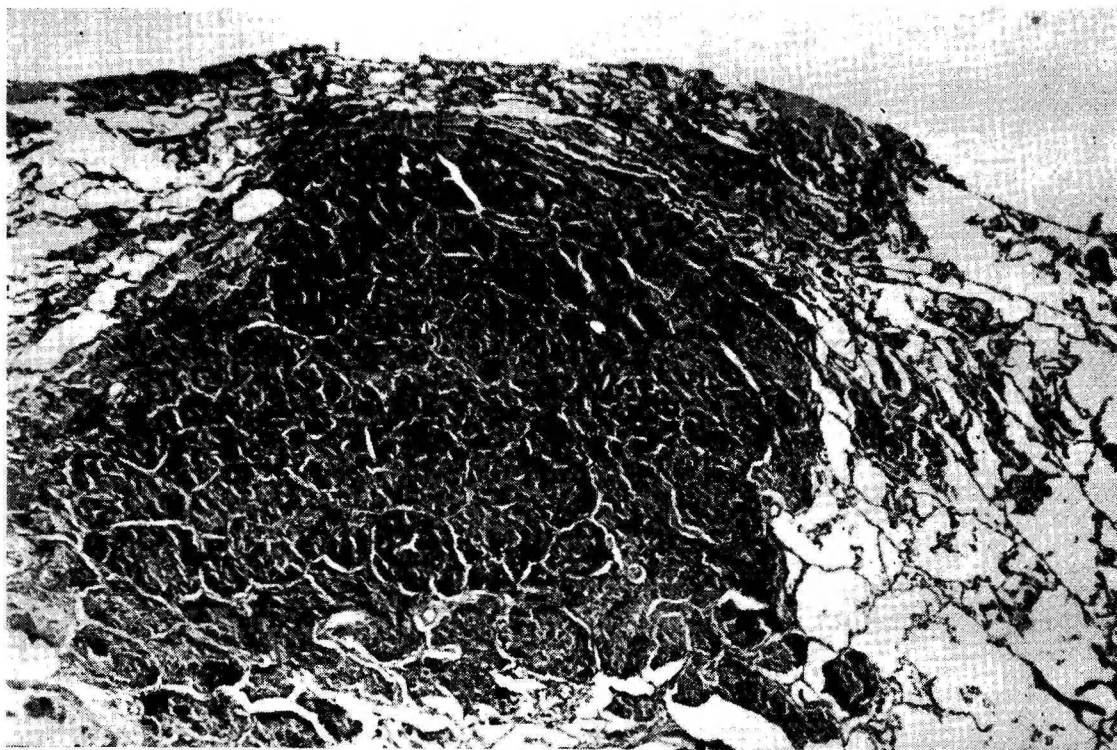


Fig. 8. The PAS-positive material filling the alveolar lumens in alveolar proteinosis.

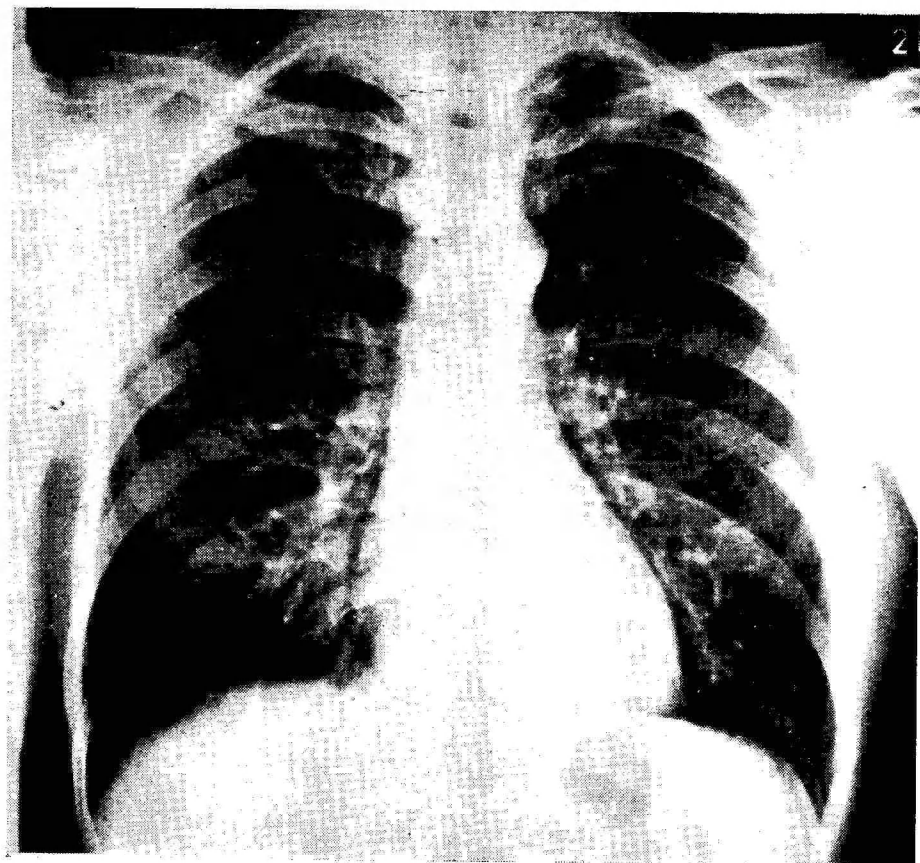


Fig. 9. Slight bilateral reticular patterns, predominantly in the perihilar region.

3. Landis, F. B., Rose, H., Sternlieb, R. Pulmonary alveolar proteinosis. A case report with unusual clinical and laboratory manifestations. *Am. Rev. resp. Dis.*, 1959, V. 80, 249—254.
4. Davidson, J. M., MacLeod, W. M. Pulmonary alveolar proteinosis. *Brit. J. Dis. Chest*, 1969, V. 63, 13—28.
5. Ballin, A., Gosse, H., Leonhardt, P., Neef, W. Diagnose und Therapie der alveolären Lungenproteinose. *Z. Erkr. Atm.*, 1974, Bd. 139, 15—24.
6. Shtern, R. D., Kireeva, S. G. Pulmonary alveolar proteinosis. *Arkh. Pathol. (Moscow)*, 1974, V. 36, No. 2, 17—22.
7. Kharakhovich, I. A., Lavrenteva, N. B. Pulmonary alveolar proteinosis. *Sov. Med. (Moscow)*, 1974, V. 38, No. 7, 154—155.
8. Likhachev, Yu. P., Batsura, Yu. D., Kireev, V. I. The role of some occupational factors in the development of pulmonary alveolar proteinosis (experimental investigation). *Arkh. Pathol. (Moscow)* 1975, V. 37, No. 2, 63—69.
9. Varpela, E., Toivonen, S., Pantzar, P. Keuhkoalveoliin proteinoosi. *Duodecim (Helsinki)*, 1966, V. 82, 165—170.
10. Naukkarinen, V., Nordling, S. Kliinis-patologinen kokouselostus XIV. Rintakipu, EKG-muutokset ja keuhkoinfektatit. *Duodecim (Helsinki)*, 1974, V. 90, 135—147.
11. Corrin, B., King, E. Pathogenesis of experimental pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*, 1970, V. 25, 230—236.
12. Heppleston, A. G. Animal model: silica induced pulmonary alveolar lipo-proteinosis. *Am. J. Path.*, 1975, V. 78, 171—174.
13. Vijeyratnam, G. S., Corrin, B. Pulmonary alveolar proteinosis developing from desquamative interstitial pneumonia in long term toxicity studies of iprindole in the rat. *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 1973, Bd. 358, 1—10.
14. Kuhn, C., Guörkey, F., Levine, B. E., Ramirez-Rivera, J. Pulmonary alveolar proteinosis. A study using enzyme histochemistry, electron microscopy and surface tension measurement. *Labor. Invest.*, 1966, V. 15, 492—509.
15. Sahu, S., di Augustino, R. P., Lynn, W. Lipids found in pulmonary lavage of patients with alveolar proteinosis and rabbit lung lamellar organelles. *Am. Rev. resp. Dis.* 1976, V. 114, 177—185.
16. Smith, P., Heath, D., Moosevi, H. The Clara cell. *Thorax*, 1974, V. 29, 147—163.
17. Kietz, D., Möbius, G., Eckert, H. Zur Histochemie der pulmonalen alveolären Proteinose. *Zentralbl. allg. Pathol.*, 1976, Bd. 120, 45—50.
18. Hartung, M., Salfelder, K. Pulmonary alveolar proteinosis and histoplasmosis. *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 1975, Bd. 368, 281—287.
19. Riker, J., Wolinsky, H. Trypsin aerosol treatment of alveolar pulmonary proteinosis. *Am. Rev. resp. Dis.*, 1973, V. 108, 108—122.
20. Kurgan, J., Šmigla, K. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respiration*, 1974, V. 31, 278—286.
21. Mc Laughlin, J. S., Ramirez, R. J. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment by pulmonary segmental floating. *Am. Rev. resp. Dis.*, 1964, V. 89, 745—752.
22. Ramirez, R. J. Pulmonary alveolar proteinosis. Treatment in a case complicated by tuberculosis. *Am. Rev. resp. Dis.*, 1967, V. 95, 491—495.
23. Kao, D., Wasserman, K., Costley, D., Benfield, J. R. Advances in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Am. Rev. resp. Dis.*, 1975, V. 111, 361—363.
24. Seard, Ch., Wasserman, K., Benfield, J. R., Cleveland, R. J., Costley, D. O., Heimlich, E. M. Simultaneous bilateral lung lavage (alveolar washing) using partial cardiopulmonary bypass. Report of two cases in siblings. *Am. Rev. resp. Dis.*, 1970, V. 101, 877—884.
25. Zádor, A., Barta, R. Pulmonalis alveolaris proteinosis gyógyult esete. *Tuberk. Tüdöbet (Budapest)* 1974, T. 27, 46—48.

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ (ЛАП) С НЕОБЫКНОВЕННОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ АНАМНЕЗА И СПОНТАННОЙ РЕМИССИЕЙ: ТРЕТИЙ СЛУЧАЙ ЛАП В ФИНЛЯНДИИ

П. А. Тани, Х. А. Силласту

Резюме

Авторы описывают третий случай ЛАП в Финляндии. Больной до постановки диагноза имел необыкновенную длительность анамнеза — 15 лет. Туберкулез легких, монилиаз, эозинофильные инфильтраты были ошибочными диагнозами в это время, так как первые рентгенологические признаки этого заболевания развивались в течение 6 лет до первого описания ЛАП в литературе. Спонтанная ремиссия развилась после перемены профессии больного. Пыль от сена подозревалась как этиологический фактор, хотя авторы не в состоянии утверждать или отрицать эту возможность. Были определены расстройства легочной вентиляции, газового обмена и циркуляции. Расстройства легочной циркуляции оказались более выраженными по сравнению с расстройствами вентиляции и газового обмена. При изучении легочной циркуляции были применены сканирование легких с изотопом, изотопная торакография и кинеденсиграфия. Гистологическое изучение материала легочной биопсии является необходимым диагностическим мероприятием.

ОБ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

**Х. А. Силласту, А. П. Калликорм, К. Я. Цильмер, А. К. Тяхепыльд,
А. Р. Мадиссон**

Кафедра факультетской терапии и Центральная медицинская
научно-исследовательская лаборатория ТГУ

Профилактика и полное излечение различного характера воспаления при проведении современного антибактериального лечения обуславливают всестороннее и глубокое значение патогенеза воспалительного процесса. В комплексе различных патогенетических влияний нейро-эндокринная система имеет особенное значение, так как с ней непосредственно связаны как устойчивость, так и восприимчивость организма.

Важную роль в сдвигах гормонального равновесия играет щитовидная железа. От функциональной активности этой железы зависят многие обменные процессы, защитно-приспособительные реакции организма, клеточная активность и репаративно-регенеративная способность соединительной ткани, а также аллергическое состояние организма, имеющие существенное значение как в возникновении воспалительного процесса, так и в защитных реакциях макроорганизма на различных этапах развития воспаления.

В наших предыдущих работах [1—4] исследовалось влияние щитовидной железы на туберкулез, т. е. на хроническое воспаление. Результаты этих работ показали, что функциональное состояние щитовидной железы оказывает значительное влияние на течение туберкулезной инфекции у экспериментальных животных и больного туберкулезом человека.

Задачей настоящей работы является исследование активности щитовидной железы при остром воспалительном процессе — при острой пневмонии.

Контингент обследованных и методика

Исследования проводились в Тартуском противотуберкулезном диспансере. Было обследовано 19 больных острой пневмо-

нией (женщин — 3, мужчин — 16). Возраст больных — 16—67 лет. Контрольную группу составили 29 здоровых лиц (женщин — 20, мужчин — 9) — доноры, сдавшие кровь впервые. Возраст здоровых — 18—44.

В зависимости от клинических форм больные подразделялись: очаговая, односторонняя 10, очаговая двухсторонняя — 6, лобарная (крупозная) — 2. У одного больного имелась двухсторонняя диссеминированная форма острой пневмонии. У 5 больных воспалительный процесс в легком(их) имел абсцедирующий характер.

У большинства больных анамнез пневмонического процесса был коротким. До госпитализации больные в подавляющем большинстве лечению не подвергались. Исключение составляли некоторые больные, которые получали в течение короткого времени антибактериальные препараты в домашних условиях до определения диагноза и госпитализации.

В качестве показателей функционального состояния щитовидной железы использовали определение содержания тиреоидных гормонов — трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), тироксин-связывающую способность белков сыворотки крови — адсорбтест-3 (АТ-3), а также индекс свободного тироксина (ИСТ). Определение вышеуказанных показателей происходило в первые дни госпитализации больных.

Определение содержания T_3 и T_4 проводилось радионуклеотидным методом, выработанным в секторе биохимии Центральной медицинской научно-исследовательской лаборатории ТГУ. Для определения АТ-3 применяли радиохимический метод, выработанный А. П. Калликом и сотрудниками (5—6). ИСТ

вычисляли на основе результатов T_3 и АТ-3 $\left(\frac{T_4}{\text{АТ-3}} \times 100 \right)$.

Этот индекс характеризует уровень свободного T_4 в крови.

Результаты

Показатели активности щитовидной железы у здоровых и больных острой пневмонией приведены в таблице 1. Из этой таблицы видно, что различия в отдельных показателях являются незначительными и недостоверными по сравнению с данными здоровых лиц. Отсутствие более значимых различий в большей степени зависело от выраженных отклонений исследованных показателей у многих больных, несмотря на наличие односторонне развивающихся изменений. Это наглядно выражается в результатах таблицы 2, где приведены сравнительные данные изучения показателей активности щитовидной железы.

Из таблицы 2 видно, что большинство обследованных больных характеризуется нормальными показателями тиреоидной

Таблица 1

Показатели активности щитовидной железы

Группа	Число боль- ных	Показатель			
		T ₃ нг/100 мл	T ₄ мкг/100 мл	АТ-3	ИСТ
Здоровые лица	29	102 ± 6,5	8,5 ± 0,30	97 ± 3,5	8,6 ± 0,42
Больные острой пневмонией	19	129 ± 20,7	9,1 ± 0,49	102 ± 3,4	9,0 ± 0,50

Таблица 2

Сравнительное изучение показателей активности щитовидной железы у
больных острой пневмонией

Показатель	T ₃	T ₄	АТ-3	ИСТ
Пониженное	3	1	—	—
Нормальное	10	15	17	17
Повышенное	6	3	2	2

активности. Наряду с этим имеется ясно выраженная тенденция к повышению активности щитовидной железы у обследованных больных. Это касается главным образом T₃ и T₄. Только у некоторых больных имелись пониженные показатели тиреоидной активности. Анализ соответственных больных показал, что именно у этих больных острый воспалительный процесс в легких был обширным и клиническая лабораторная манифестация заболевания являлась выраженной.

Результаты данного исследования показывают возможность изменения активности щитовидной железы у больных острой пневмонией. Склонность к повышению функциональной активности щитовидной железы является более частой по сравнению с понижением. Последнее наблюдается чаще у больных с более тяжелыми формами острой пневмонии.

Поскольку изменения функциональной активности щитовидной железы являются выражением плюригландулярного эндокринного гомеостаза, то всесторонняя оценка эндокринологического статуса, включая таковой гипотиз-адрено-кортикотропной системы, является необходимой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Силласту Х. А. О влиянии гипо- и гипертиреоза на экспериментальный туберкулез у морских свинок. — Уч. зап. Тартуского ун-та, 1970, вып. 250, 3—61.
2. Силласту Х. А. О функциональном состоянии щитовидной железы у больных туберкулезом легких. — «Здравоохранение Советской Эстонии», 1973, т. 16, № 2, 99—102.
3. Tani, P., Sillastu, H. On the influence of hypothyroidism on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Tuberc. resp. Dis.*, 1974, v. 3, 31—40.
4. Sillastu, H., Tani, P. On the influence of triiodothyronine treatment on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Tuberc. resp. Dis.*, 1974, v. 3, 41—52.
5. Калликорм А. П., Эстер К. М., Цильмер К. Я. Значение определения тироксин-связывающей способности белков крови в динамике лечения гипотиреоза. — В сб.: Тез. докл. VI конф. рентгенологов и радиологов Прибалтийских республик, Таллин, 1976, 256—259.
6. Калликорм А. П., Эстер К. М., Асташкина А. В., Цильмер К. Я., Лааспере М. С. Определение тироксин-связывающей способности белков сыворотки крови с помощью набора «Адсорбтест-3». — *Acta endocr. (Praga)*, 1977, т. 8, 45—46.

ON ACTIVITY OF THYROID IN PATIENTS WITH ACUTE PNEUMONIA

H. Sillastu, A. Kallikorm, K. Zilmer,
A. Tähepõld, A. Madisson

Summary

An examination of the thyroid function (T_3 , T_4 , AT-3, FTI) was carried out in 19 patients with acute pneumonia and in 29 healthy persons.

The results revealed a possible change in the thyroid activity in patients with acute pneumonia. The tendency towards the increase in the functional state of the thyroid is more expressed than the tendency towards the decrease. The latter is more frequent in patients with a severe form of acute pneumonia.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Э. К. Кама. Деятельность фтизиатра в условиях снижения заболеваемости туберкулезом	3
E. Kama. On activity of phthisiologist in conditions of decreasing morbidity of tuberculosis. <i>Summary</i>	8
A. Härö, P. Tani, H. Sillastu. Planning an information system for a national tuberculosis programme	9
A. С. Хэре, П. А. Тани, Х. А. Силласту. Планирование информационной системы для национальной противотуберкулезной программы. <i>Резюме</i>	14
H. Sillastu, P. Tani, V. Sillastu. The influence of the thyroid on tissue and hormonal changes in guinea-pig tuberculosis	15
Х. А. Силласту, П. А. Тани, В. А. Силласту. Влияние щитовидной железы на тканевые и гормональные изменения при туберкулезе морских свинок. <i>Резюме</i>	40
Х. А. Силласту. Влияние щитовидной железы на аллергическую реактивность у больных туберкулезом легких	43
H. Sillastu. Influence of thyroid on allergic reactivity in patients with pulmonary tuberculosis. <i>Summary</i>	48
Э. К. Таммепылд, Х. А. Силласту. Изучение белков сыворотки крови методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле у больных туберкулезом легких в сочетании с сывороточным гепатитом	49
E. Tammepeöld, H. Sillastu. Investigation of blood serum proteins by discs electrophoresis in polyacrilamid-gel in patients with pulmonary tuberculosis in combination with serum hepatitis. <i>Summary</i>	55
Э. К. Таммепылд, В. К. Залцмане. Ультраструктура печени у больных туберкулезом легких в сочетании с сывороточным гепатитом	56
E. Tammepeöld, V. Zaltsmane. Ultrastructure of liver in patients with pulmonary tuberculosis combined with serum hepatitis. <i>Summary</i>	60
Э. К. Таммепылд, Х. А. Силласту. Фитогемагглютининовая внутрикожная проба при легочном туберкулезе и сывороточном гепатите	61
E. Tammepeöld, H. Sillastu. Phytohemagglutinin skin test in pulmonary tuberculosis and serum hepatitis. <i>Summary</i>	65

P. Tani, H. Sillastu. Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) with unusual long history and spontaneous remission: third PAP case reported Finland	67
П. А. Тани, Х. А. Силласту. Легочный альвеолярный протенноз (ЛАП) с необыкновенной длительностью анамнеза и спонтанной ремиссией: третий случай ЛАП в Финляндии. Резюме	74
Х. А. Силласту, А. П. Калликорм, К. Я. Цильмер, А. К. Тяхепылд, А. Р. Мадиссон. Об активности щитовидной железы у больных острой пневмонией	75
H. Sillastu, A. Kallikorm, K. Zilmer, A. Tähepõld, A. Madisson. On activity of thyroid in patients with acute pneumonia. Summary	78

Ученые записки Тартуского государственного университета. Выпуск 461. Вопросы фтизиатрии и пульмонологии. Труды по медицине XXXVI. На русском и английском языках. Резюме на английском и русском языках. Тартуский государственный университет. ЭССР, г. Тарту, ул. Юликооли, 18. Ответственный редактор Э. Тюри. Корректоры Н. Чикалова, Х. Силласту. Сдано в набор 20. 10. 1977. Подписано к печати 30. 05. 1978. Бумага печатная № 1 60×90 1/16. Печ. листов 5,5+0,5 п. л. вклеек. Учетно-издательских листов 6,25. Тираж 500. МВ-04913. Типография им. Х. Хейдеманна, ЭССР г. Тарту, ул. Юликооли, 17/19. П. Зак. № 5170. Цена 95 коп.

Деятельность фтизиатра в условиях снижения заболеваемости туберкулезом. Кама Э. К. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 3—8.

Приводятся данные динамики заболеваемости туберкулезом в Эст. ССР. Уровень заболеваемости туберкулезом в 1976 г. составил лишь $9,3 \pm 0,34\%$ от уровня заболеваемости 1953 г. Снижение заболеваемости и болезненности туберкулезом привело к значительному уменьшению нагрузки в диспансерах и изменению характера повседневной работы участкового фтизиатра. Из контингента больных, которых фтизиатр принимает в течение дня, только $26,1 \pm 1,1\%$ являются больными активным туберкулезом, $28,3 \pm 1,2\%$ больные неактивными формами туберкулеза и $45,7 \pm 1,4\%$ больные нетуберкулезными изменениями легких. Нагрузка участкового фтизиатра ежедневно составляет 3,5 часа, прием больных составлял в 1976 г. 12,6 посещений в день. Предлагается использовать высвобождающиеся резервы противотуберкулезной сети для оказания специализированной медицинской помощи пульмонологическим больным.

Табл. — 1. Библ. — 11 назв. Рез. англ.

Планирование информационной системы для национальной противотуберкулезной программы. Хэре А. С., Тани П. А., Силласту Х. А. На англ. яз. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 9—14.

В работе анализируются значение информационной системы и различные ее аспекты — системная концепция, вопросы современного лечения, планирование, формулировка программы, а также вопросы контроля и обобщения с учетом точки зрения современной медицинской статистики и группового решения проблемы.

Библ. — 8 назв. Рез. русск.

Влияние щитовидной железы на тканевые и гормональные изменения при туберкулезе морских свинок. На англ. яз. Силласту Х. А., Тани П. А., Силласту В. А. На англ. яз. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 15—42.

Влияние щитовидной железы на тканевые изменения (экспериментальный туберкулез в условиях гипотиреоза и применения различных доз тиреоидного гормона — трийодтиронина) было исследовано у 150 морских свинок-самцов. Влияние щитовидной железы на гормональные изменения (содержание радиоактивного фосфора в различных эндокринных железах — в передней доле гипофиза, щитовидной железе, надпочечнике и яичке) в условиях гипотиреоза и трийодтиронинизации и при экспериментальном туберкулезе в условиях гипотиреоза и трийодтиронинизации было исследовано у 127 из вышеуказанных морских свинок.

Течение туберкулеза в условиях гипотиреоза характеризуется относительно большим поражением органов и образованием некроза. Отрицательное действие гипотиреоза на экспериментальный туберкулез выражается и в более выраженных расстройствах накопления радиоактивного фосфора в различных эндокринных железах.

Применение небольших доз трийодтиронина, не вызывающих существенных изменений в обмене веществ, оказывает благоприятное действие на течение экспериментального туберкулеза. Характерными являются ограниченность поражения и продуктивный характер воспаления. Трийодтиронинизация в некоторой степени изменяет характер накопления радиоактивного фосфора в различных эндокринных железах, главным образом в передней доле гипофиза, щитовидной железе и в некоторой степени и в надпочечнике.

Табл. — 13. Библ. — 55 назв. Рез. русск.

Влияние щитовидной железы на аллергическую реактивность у больных туберкулезом легких. Силласту Х. А. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 43—48.

Одновременное изучение функции щитовидной железы и показателей аллергического состояния (специфического и неспецифического) проводили у 47 больных туберкулезом легких. Функцию железы устанавливали путем изучения содержания БСИ и холестерина в крови. В качестве показателей аллергической реактивности использовали определение чувствительности к туберкулину (специфическое аллергическое состояние) и способность сыворотки крови связывать свободный гистамин (неспецифическое аллергическое состояние).

Результаты показали, что существует прямая корреляционная зависимость между повышением функционального состояния щитовидной железы у больных туберкулезом легких и повышением чувствительности к туберкулину.

Табл. — 1. Библ. — 27 назв. Рез. англ.

Изучение белков сыворотки крови методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле у больных туберкулезом в сочетании с сывороточным гепатитом. Таммепылд Э. К., Силласту Х. А. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 49—55.

Методом диск-электрофореза в полиакриламидном геле были исследованы белковые фракции сыворотки крови у 23 больных туберкулезом легких в сочетании с сывороточным гепатитом, у 100 больных — одним сывороточным гепатитом и у 46 доноров. Выяснилось, что у больных сывороточным гепатитом, как с туберкулезом, так и без фонового заболевания в диск-электрофореграммах сыворотки крови появлялись «новые» фракции, которые у здоровых людей не встречались. У больных туберкулезом в сочетании с сывороточным гепатитом чаще встречались белковые фракции с $R_f = 1,30$ и реже с $R_f = 1,07$ и $0,11$, чем у больных одним сывороточным гепатитом.

По сравнению со здоровыми людьми при сывороточном гепатите наблюдалось понижение количества белка в зонах альбумина, преальбуминов, альфа-макроглобулинов и бета-липопротеида, и повышение его в зонах трансферрина, медленных бета-глобулинов и гамма-глобулинов, которые более выражены у больных туберкулезом.

Табл. — 2. Библ. — 6 назв. Рез. англ.

Ультраструктура печени у больных туберкулезом легких в сочетании с сывороточным гепатитом. Таммепылд Э. К., Залцмане В. К. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 56—66.

Ультраструктурные изменения печени исследовались у 7 больных туберкулезом легких в сочетании с сывороточным гепатитом. Выяснилось, что сывороточный гепатит у больных легочным туберкулезом протекает качественно с такими же ультраструктурными изменениями печени, как и без туберкулеза (дистрофия, некроз, регенерация гепатоцитов и пролиферация купферовских клеток). У больных сывороточным гепатитом в сочетании с туберкулезом почти отсутствуют существенные патологические сдвиги в ультраструктуре желчных капилляров и желчно-эпителиальных клеток, что может быть связано с длительным лечением туберкулоостатическими препаратами, оказывающими определенное влияние и на бактериальную флору желчных путей.

Библ. — 10 назв. Рез. англ.

Фитогемагглютининовая внутрикожная проба при легочном туберкулезе и сывороточном гепатите. Таммепылд Э. К., Силласту Х. А. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 61—66.

С помощью внутрикожной фитогемагглютининовой пробы исследовали функциональную активность Т-лимфоцитов у 50 больных легочным туберкулезом, у 26 больных сывороточным гепатитом, у 16 больных сывороточным гепатитом на фоне легочного туберкулеза и у 20 здоровых людей. Выяснилось, что у больных как туберкулезом легких, так и сывороточным гепатитом интенсивность внутрикожной фитогемагглютининовой пробы снижалась параллельно остроте инфекционного процесса. У больных сывороточным гепатитом, протекающем на фоне легочного туберкулеза, интенсивность внутрикожной фитогемагглютининовой пробы не падала существенно ниже соответствующих показателей сывороточного гепатита, по-видимому, в результате активации клеточных защитных механизмов организма, вызванных туберкулезным процессом. Клеточные иммунные механизмы организма активированы в основном при туберкулезном процессе в фазе рассасывания и уплотнения.

Табл. — 2. Библ. — 15 назв. Рез. англ.

Легочный альвеолярный протениоз (ЛАП) с необыкновенной длительностью анамнеза и спонтанной ремиссией: третий случай ЛАП в Финляндии. На англ. яз. Тани П. А., Силласту Х. А. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 67—74.

Авторы описывают третий случай ЛАП в Финляндии. Больной до определения диагноза имел необыкновенную длительность анамнеза — 15 лет. Обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, прогноза и лечения.

Илл. — 9. Библ. — 25 назв. Рез. русс.

Об активности щитовидной железы у больных острой пневмонией. Силласту Х. А., Калликорм А. П., Цильмер К. Я., Тяхепылд А. К., Мадиссон А. Р. «Уч. записки Тартуского гос. ун-та», Тарту, 1978, вып. 461, стр. 75—78.

Изучение активности щитовидной железы (T_3 , T_4 , АТ-3, ИСТ) проводили у 29 здоровых лиц и у 19 больных острой пневмонией.

Результаты показали возможность изменения активности щитовидной железы у больных острой пневмонией. Склонность к повышению функциональной активности является более частой по сравнению с понижением. Последнее наблюдается чаще у больных с более тяжелой формой острой пневмонии.

Табл. — 2. Библ. — 6 назв. Рез. англ.