

## ОБ АНТИТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ОСНОВНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г. А. МИХАЙЛЕЦ,

кандидат медицинских наук

Все клиницисты единодушно отмечают, что применение стрептомицина, фтивазида и ПАСК у больных с острыми формами туберкулеза приводит к быстрой дезинтоксикации организма. У туберкулезных больных под влиянием антибактериальной терапии быстро улучшается самочувствие, снижается температура, повышается аппетит, наблюдается прибавление веса. Общие симптомы уменьшения интоксикации сопровождаются восстановлением нарушенного обмена веществ, нормализацией функционального состояния нервной и сердечно-сосудистой систем, печени, желудочно-кишечного тракта, восстановлением нормальной картины крови и т. д.

На основании этих наблюдений сложилось представление, что стрептомицин, фтивазид и ПАСК обладают антитоксическим действием. Однако дезинтоксикация организма, наблюдаемая при применении противотуберкулезных препаратов, может зависеть от нескольких причин. Во-первых, существенное значение в механизме антитоксического действия противотуберкулезных средств может иметь их бактериостатическое действие, в результате которого происходит значительное ослабление жизнедеятельности туберкулезных бактерий, а отсюда и уменьшение количества выделяемых ими токсинов. Во-вторых, стрептомицин, фтивазид и ПАСК могут непосредственно обезвреживать токсины туберкулезных палочек, вступая с ними в химические реакции. Наконец, не исключена возможность, что под влиянием противотуберкулезных препаратов сам макроорганизм становится менее чувствительным к продуктам жизнедеятельности туберкулезных бактерий и продуктам распада тканей.

Имеющиеся в литературе данные о механизме антитоксического действия противотуберкулезных препаратов очень скудны и довольно противоречивы.

Р. О. Драбкина и Т. С. Гинзбург (1956) в опытах на больных туберкулезом морских свинок исследовали антиоксическое действие стрептомицина и пришли к выводу, что антибиотик не обладает способностью предотвратить или ослабить туберкулиновый шок, наступающий после введения минимальных смертельных доз туберкулина или убитых туберкулезных бактерий.

В то же время Г. С. Кану (1955) с помощью стрептомицина удалось в значительной степени смягчить течение сывороточного анафилактического шока.

Г. Е. Платонов, Э. Л. Блох и Н. Е. Прокопенко (1949) исследовали действие лейкоцитов в присутствии стрептомицина на способность туберкулина вызывать кожную реакцию у туберкулезных больных. Согласно их исследованиям, лейкоциты эксудата кролика за трое суток настаивания с туберкулином, к которому прибавлен стрептомицин (3 единицы на 1 мл), не уменьшают его активности.

О значительной инактивации туберкулина при добавлении к нему раствора гидразид изоникотиновой кислоты с последующим содержанием полученной смеси в термостате в течение 15 суток при 37° сообщает Фуст (1953). У больных туберкулезом

кроликов внутрикожное введение такой смеси вызывает значительно менее выраженную кожную реакцию, чем введение чистого туберкулина соответствующего разведения, также подвергнувшегося длительному подогреванию в термостате.

В противоположность этим исследованиям, Куратоло (1952) не наблюдал нейтрализации туберкулина при добавлении изониазида, если смесь консервировалась в течение многих дней в холодильнике.

По данным Фуста и соавторов (1952), 4-недельное лечение морских свинок гидразидом изоникотиновой кислоты значительно понижает их чувствительность к туберкулину: леченные животные слабо реагируют на подкожное введение такой дозы туберкулина, которая является смертельной для контрольных морских свинок.

Что касается фтивазида и ПАСК, то работ, посвященных анализу их антитоксического действия по отношению к туберкулину, в литературе вообще нет.

Для выяснения механизма антитоксического действия стрептомицина, фтивазида и ПАСК нами было поставлено 3 опыта на 67 больных туберкулезом морских свинок. Заражение животных во всех случаях производилось подкожным введением вирулентной культуры *Mycobacterium tuberculosis Bovinus* № 8 в дозе 0,0001 мг.

В первом опыте было исследовано влияние предварительного насыщения организма противотуберкулезными препаратами на течение туберкулинового шока у больных туберкулезом морских свинок.

Поскольку в клинике отчетливые симптомы снижения интоксикации наблюдаются уже в течение первой недели лечения противотуберкулезными средствами, в проведенных нами опытах мы вводили стрептомицин, фтивазид и ПАСК в течение последних 5—7 дней до инъекции туберкулина. Более продолжительное введение антибактериальных препаратов для выявления поставленной задачи, очевидно, является нецелесообразным, так как в случаях длительной терапии резко уменьшается количество туберкулезных бактерий в организме, меняется картина заболевания, что, естественно, отражается и на чувствительности организма к туберкулину.

Все противотуберкулезные препараты вводились в дозах, близких к оптимальным терапевтическим, употребляемым для лечения экспериментального туберкулеза у морских свинок.

В первом опыте стрептомицин, фтивазид и ПАСК давались последний раз за 2 часа до инъекции туберкулина, которая производилась на 44 день после заражения морских свинок. К этому времени все животные отчетливо реагировали на внутрикожное введение туберкулина. Шок вызывался внутрибрюшинным введением 50% раствора туберкулина в количестве 0,5 мл.

Результаты опыта представлены в табл. 1.

Из приведенной таблицы видно, что при такой постановке опыта стрептомицин, фтивазид и ПАСК не оказали никакого благотворного действия на течение туберкулинового шока. Наоборот, животные, получавшие ПАСК, гибли даже несколько скорее, чем контрольные морские свинки.

В следующем опыте, результаты которого даны в табл. 2, препараты вводились в течение последних 5 дней перед инъекцией туберкулина, причем в день инъекции стрептомицин, фтивазид и ПАСК давались трижды: за 2 часа до и через 3 и 6 часов после инъекции. Разовая доза стрептомицина была увеличена до 15 000 единиц, а доза ПАСК, наоборот, уменьшена до 250 мг на животное, что составляет приблизительно 0,5 г/кг веса.

Туберкулин (цельный) вводился на 46 день с момента заражения животных в количестве 0,5 мл. По данным Р. О. Дабкиной и Т. С. Гинзбург (1956), эта доза туберкулина является минимальной, вызывающей смерть у всех больных туберкулезом морских свинок.

Таблица 1

Влияние предварительного введения противотуберкулезных препаратов на исход туберкулинового шока у больных туберкулезом морских свинок

Препараты	Дозы и способ введения препарата	Количество животных в опыте	Результаты опыта
Стрептомицин	Подкожно последние 7 дней до инъекции туберкулина по 10 000 ед. на животное	4	Погибли 2 свинки через 21 час после инъекции туберкулина
Фтивазид	Внутри в те же сроки по 25 мг на животное	5	Погибла 1 свинка через 21 час
ПАСК	Внутри в те же сроки по 1 г/кг веса	4	Погибли 2 свинки через 7 часов и 1 через 23 часа
Контроль	Внутри по 2 мл воды в те же сроки	4	Погибла 1 свинка через 13 часов и 1 через 41 час

Таблица 2

Влияние стрептомицина, фтивазида и ПАСК на исход туберкулинового шока у морских свинок при профилактическом и лечебном применении препаратов

Препараты	Дозы и способ введения препарата	Количество животных в опыте	Результаты опыта
Стрептомицин	Подкожно по 15 000 единиц в течение 5 дней до инъекции туберкулина и через 3 и 6 часов после инъекции	7	Все свинки погибли в течение 18 часов
Фтивазид	Внутри в те же сроки по 25 мг на животное	7	Все свинки погибли в течение 18 часов
ПАСК	Внутри в те же сроки по 250 мг на животное	6	Все свинки погибли в течение 18 часов
Контроль	Внутри по 2 мл воды в те же сроки	6	Все свинки погибли в течение 18 часов

Результаты опыта убедительно показывают, что стрептомицин, фтивазид и ПАСК не влияют на исход туберкулинового шока также и в том случае, когда они вводятся не только профилактически, но и после инъекции туберкулина. Не наблюдалось никаких различий и в картине течения шока у подопытных морских свинок по сравнению с контрольными.

В третьем опыте (табл. 3) наряду с насыщением животных противотуберкулезными препаратами, как это имело место во втором опыте, морским свинкам вводился туберкулин, находившийся длительное время в контакте с одним из применявшихся препаратов. Для этого за 4 суток до производства опыта к туберкулину прибавлялись стрептомицин, фти-

Таблица 3

Влияние стрептомицина, фтивазида и ПАСК на течение туберкулинового шока у морских свинок при введении животным туберкулина в смеси с одним из этих препаратов

Препараты	Дозы и способ введения препарата	Количество препарата, прибавленного к 1 мл туберкулина	Количество животных в опыте	Результаты опыта
Стрептомицин	Подкожно по 15 000 единиц ежедневно в течение 5 дней до инъекции туберкулина и через 3 и 6 часов после инъекции	250 ед	6	Все свинки погибли в течение 18 часов
Фтивазид	Внутрь в те же сроки по 25 мг на животное	0,2 мг	6	Все свинки погибли в течение 18 часов
ПАСК	Внутрь в те же сроки по 250 мг на животное	0,25 мг	6	4 свинки погибли в течение 18 часов, 1 — через 26 и 1 — через 46 часов
Контроль	Внутрь в те же сроки по 2 мл воды	—	6	Все свинки погибли в течение 18 часов

вазид или ПАСК и полученные таким образом смеси туберкулина с антибактериальным препаратом помещались в термостат при температуре 37°.

Контрольным животным вводили чистый туберкулин, содержавшийся в течение 4 суток в термостате.

Оказалось, что и в условиях этого опыта стрептомицин, фтивазид и ПАСК заметным образом не повлияли на течение и исход туберкулинового шока. Правда, в случаях применения парааминосалициловой кислоты 2 свинки из 6 жили несколько дольше, чем контрольные животные, однако, учитывая результаты первых двух опытов и тот факт, что большинство животных (4 из 6), получавших туберкулин в смеси с ПАСК, погибло также в течение 18 часов при явлениях классического туберкулинового шока, следует считать эту разницу не имеющей существенного значения. В пользу такого утверждения говорят и клинические данные, которые отчетливо указывают на значительно более выраженное антитоксическое действие стрептомицина и фтивазида по сравнению с парааминосалициловой кислотой.

Таким образом, проведенные исследования отчетливо показывают, что насыщение организма больных туберкулезом морских свинок стрептомицином, фтивазидом или ПАСК не делает их менее чувствительными к туберкулину. В изученных дозах противотуберкулезные препараты, будучи добавлены *in vitro* к туберкулину, не уменьшают его токсических свойств по отношению к больным туберкулезом животным.

Эти факты позволяют сделать вывод, что дезинтоксикация организма, наступающая при применении противотуберкулезных препаратов в случаях успешной терапии различных форм туберкулеза, является следстви-

ем их антибактериального действия, а не результатом обезвреживания токсинов или влияния препаратов на макроорганизм. Уменьшение бациллярной инвазии позволяет организму более эффективно мобилизовать защитные механизмы, которые и обуславливают обезвреживание токсинов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Драбкина Р. О. и Гинзбург Т. С., 1956. К механизму действия стрептомицина. ЖМЭИ, № 5, стр. 43—47.
- Кан Г. С., 1955. Физиологические предпосылки к пониманию механизма лечебного действия стрептомицина. Тезисы докладов к научной сессии Ленинградского научн.-иссл. ин-та туберкулеза, Л., стр. 81—83.
- Платонов Г. Е., Блох Э. Л. и Прокопенко Н. Е., 1949. Влияние стрептомицина на клеточную реакцию при туберкулезе. В сб.: «Стрептомицин в терапии туберкулеза». Труды АМН СССР, ин-т туберкулеза, вып. 5, М., стр. 35—42.
- Curatolo, A., 1952. Allergia tubercolinica ed antibiotica. Atti Soc. Lombarda Sci. Med. e Biol., 7, стр. 348—352.
- Fust, B., 1953. Tuberculin-Inaktivierung durch Rimifon. Schweiz. med. Wochenschr., 83, Nr. 26, стр. 18—22.
- Fust, B., Studer, A., Böhni, E. 1952. Experimentelle Erfahrungen mit dem Anti-tuberculoticum Rimifon. Schweiz. Ztschr. Tuberk., 9, Nr. 4, стр. 226—242.

Институт экспериментальной и клинической медицины Академии наук Эстонской ССР Поступила в редакцию 10 VIII 1957

#### PEAMISTE TUBERKULOOSIVASTASTE PREPARAATIDE ANTITOKSILISEST TOIMEST

G. Mihhailets,  
meditsiiniteaduste kandidaat

##### Resümee

Uuriti streptomüsiini, ftivasiidi ning PAS-i toimet tuberkuliini šoki kulule tuberkuloosihagetel merisigadel. Preparaate manustati terapeutilistes annustes 5—7 päeva enne tuberkuliini injektsiooni ning 3 ja 6 tundi pärast tuberkuliini injektsiooni. Ühes katses, lisaks loomade organismi küllastamisele tuberkuloosivastaste preparaatidega, manustati merisigadele tuberkuliini, mis oli 4 ööpäeva kontaktis ühega uuritavaist aineist.

Uurimised näitasid, et tuberkuloosihagete merisigade organismi küllastamine streptomüsiini, ftivasiidi või PAS-iga ei tee neid vähemtundlikuks tuberkuliini suhtes. Tuberkuloosivastased preparaadid, mis uuritud annustes on lisatud tuberkuliinile *in vitro*, ei vähenda tuberkuliini toksilisi omadusi tuberkuloosihagetele katseloomadele.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia  
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse  
10. VIII 1957

#### ACTION ANTITOXIQUE DE QUELQUES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

G. Mikhaïletz

##### Résumé

On a étudié l'action de la streptomycine, du phtivazide et de l'acide paraaminosalicylique sur le choc provoqué par la tuberculine chez les cobays tuberculeux. Les susdits médicaments ont été appliqués en doses thérapeutiques 5—7 jours avant l'injection de la tuberculine et 3—6 heures après l'injection.

Pour provoquer le choc, on s'est servi dans un des expériences — à part la saturation de l'animal par les médicaments antituberculeux — de la tuberculine ayant été en contact pendant 4 jours avec un des médicaments étudiés.

Les investigations ont montré que la saturation de l'organisme des cobays tuberculeux par la streptomycine, le phtivazide et l'acide paraaminosalicylique ne les rend pas moins sensibles à la tuberculine.

Les susdits médicaments, étant ajoutés, en doses thérapeutiques, à la tuberculine *in vitro* ne réduisent pas son action toxique sur l'organisme de l'animal tuberculeux.

Institut de Médecine Expérimentale et Clinique  
de l'Académie des Sciences de RSS d'Estonie

Reçu à la rédaction  
le 10 août 1957