

О КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

СООБЩЕНИЕ I

ВЛИЯНИЕ СТРЕПТОМИЦИНА В КОМБИНАЦИЯХ С ДИМЕДРОЛОМ И ПЕНТОКСИЛОМ НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У МОРСКИХ СВИНОК

Г. А. МИХАЙЛЕЦ,
кандидат медицинских наук

И. Л. КРЫНСКАЯ

Несмотря на огромные успехи антибактериальной терапии туберкулеза, достигнутые за последнее десятилетие, вопросы изыскания новых средств и способов лечения этого заболевания остаются в центре внимания экспериментаторов и клиницистов. Это объясняется тем, что применение противотуберкулезных препаратов, оказывающих в основном антибактериальное действие, далеко не во всех случаях приводит к полному выздоровлению организма.

Течение туберкулеза сопровождается сложными изменениями реактивности организма, обуславливающими в значительной степени полиморфизм и разнообразие форм туберкулезных поражений. Естественно поэтому, что терапия туберкулеза должна быть направлена не только на борьбу с возбудителем заболевания, но и на стимулирование защитных сил организма.

Особое значение в патогенезе туберкулеза имеют аллергические и воспалительные реакции. Хорошо известно, что туберкулез легких протекает скачкообразно, с чередованием обострений и затиханий, ухудшений и улучшений. Решающим фактором, без которого не может возникнуть вспышка, является повышенная чувствительность организма к туберкулезным бациллам и продуктам их жизнедеятельности. При этом, по мнению многих исследователей, многообразие проявлений туберкулеза связано не столько с явлениями специфической аллергии, сколько с параллергическими реакциями, необходимостью борьбы с которыми общепризнана.

Хорошо известна также роль воспалительных процессов при туберкулезе, лежащих в основе всех специфических и многих неспецифических изменений при этом заболевании. Исходы туберкулезного воспаления могут быть различными в зависимости от реактивности организма и состояния его защитных сил. В одних случаях, например при благоприятном течении заболевания, инфильтрат в легких может полностью рассосаться, в других же случаях, ввиду бурного течения воспалительного процесса, превратиться в каверну.

Учитывая большое значение в патогенезе туберкулеза аллергических и воспалительных процессов, а также отсутствие у противотуберкулезных препаратов выраженных противовоспалительных и антиаллергических свойств (Г. А. Михайлец, 1956), представляется перспективной комбинированная терапия этого заболевания антибактериальными препаратами и лекарственными веществами, обладающими антифлогистическим и антиаллергическим действием.

Идея лечения туберкулеза противовоспалительными и антиаллергическими препаратами не является новой. Хорошо известно благоприятное влияние на течение туберкулеза хлористого кальция, который до внедрения антибактериальных противотуберкулезных препаратов являлся одним из основных лекарственных средств, с успехом применявшихся при различных формах этого заболевания.

Имеются отдельные указания о хороших результатах лечения туберкулеза сульфаниламидными препаратами и пирамидоном (Ф. А. Лапчинский, 1951 и др.), а также фенилбутазоном (Варембург и соавторы, 1955) и антигистаминными средствами (Дворжак, 1954 и др.).

Наконец, в последние годы в литературе появилось много сообщений, посвященных изучению лечебного действия при туберкулезе кортикостероидных гормонов, обладающих выраженными противовоспалительными и антиаллергическими свойствами. При этом было установлено, что применение при экспериментальном туберкулезе одного АКТГ или одного кортизона может способствовать диссеминации туберкулезных поражений и более тяжелому течению заболевания и в силу резкого подавления этими веществами воспалительной реакции. Однако, как хорошо известно, во многих случаях при туберкулезе ограничение воспалительных реакций полезно для организма. Поэтому в подобных экспериментах многое зависит от дозы АКТГ или кортизона. Так, например, по данным Н. А. Шмелева и О. А. Уваровой (1956) применение АКТГ в дозах, близких к клиническим, оказало благоприятное влияние на течение экспериментального туберкулеза у морских свинок. У подопытных животных наблюдалась меньшая генерализация туберкулеза.

Отчетливое благоприятное действие получено при комбинированном лечении туберкулеза АКТГ или кортизоном совместно с противотуберкулезными антибактериальными препаратами. В случаях комбинированной терапии применение антибактериальных препаратов устраняет опасность диссеминации очагов, а АКТГ и кортизон вызывают быстрое купирование воспалительных реакций и уменьшение чувствительности организма к туберкулезным бактериям и продуктам их жизнедеятельности, что способствует выздоровлению организма. Накопившийся в различных странах опыт комбинированной терапии туберкулеза АКТГ и кортизоном совместно с антибактериальными противотуберкулезными препаратами указывает на значительную эффективность такого лечения (Н. А. Шмелев, 1956 и др.), а также на целесообразность поисков новых методов комплексной терапии туберкулеза антибактериальными средствами и лекарственными веществами, обладающими противовоспалительным и антиаллергическим действием.

В настоящем сообщении приводятся результаты исследований комбинированного лечения экспериментального туберкулеза стрептомицином и димедролом и стрептомицином совместно с пентоксилом. Выбор димедрола для комбинированной терапии туберкулеза был сделан на основании способности этого препарата задерживать развитие воспалительных реакций (Г. А. Михайлец, 1956 и др.) и оказывать благоприятное влияние на течение заболеваний, в патогенезе которых существенное значение имеют явления аллергии (Г. И. Алексеев, 1953 и др.).

Применение пентоксила казалось целесообразным ввиду наличия у него выраженных антифлогистических свойств (И. Ф. Грех, 1954), а также стимулирующего действия на процессы регенерации (А. Е. Суглицкий и В. В. Лавренко — цит. по Н. В. Лазареву и Г. И. Фелистович, 1954) и фагоцитоза (И. К. Черненко, 1955).

Методика опытов

Исследования проведены на морских свинках, зараженных туберкулезной культурой штамма *Mycobacterium tub. bovinus* № 8 месячного возраста в дозе 0,00001 мг на животное. Заражение морских свинок производилось подкожно в правую паховую область. Введение туберкулезной культуры этого штамма в указанной дозе вызывает у морских свинок возникновение генерализованного туберкулеза, от которого большинство животных погибает в течение 5—6 месяцев.

Лечение морских свинок было начато через 9 недель после заражения. К этому времени у забытых морских свинок отмечалось отчетливое поражение лимфатического аппарата, легких, печени и селезенки. У всех заразившихся животных наблюдались положительные реакции на туберкулин, увеличение и гнойное расплавление регионарных лимфатических желез.

Все морские свинки были разбиты на 6 групп. Первая группа (11 свинок) являлась контрольной и не получала никакого лечения. Остальные группы животных, в каждую из которых входило по 8 морских свинок, подвергались лечению. Восьми свинкам второй группы вводилось подкожно по 3000 единиц стрептомицина. При введении таких доз антибиотика, составляющих половину суточной терапевтической дозы, у морских свинок наблюдается замедленное прогрессирование туберкулезного процесса, на фоне которого, как нам казалось, легче выявить действие дополнительных лечебных факторов, чем на фоне применения терапевтических доз стрептомицина, полностью задерживающих развитие туберкулезных поражений.

Третья группа животных получала внутрь по 20 мг димедрола в виде 1% раствора. Морским свинкам четвертой группы давался пентоксил по 200 мг на животное. Последние 2 группы морских свинок лечились комбинированно: животные пятой группы — стрептомицином и димедролом, а животные шестой группы — стрептомицином и пентоксилом. Стрептомицин, димедрол и пентоксил вводились животным ежедневно, кроме выходных дней, в указанных выше дозах.

Оценка эффективности лечения основывалась на данных изучения динамики веса животных, их температуры, картины крови, интенсивности туберкулиновых реакций и макроскопических патологоанатомических изменений внутренних органов.

Вес и температура тела морских свинок измерялись каждую неделю в одно и то же время дня. Анализы крови производились один раз в 2—3 недели. Туберкулиновые реакции ставились один раз в месяц путем внутрикожного введения сухого очищенного туберкулина в разведении 1:10. Все эти показатели определялись не только в процессе болезни животных, но и до заражения их туберкулезом.

Интенсивность туберкулиновых реакций учитывалась через 48 часов после их постановки и выражалась в крестах:

- ++++ — резкая гиперемия с некрозом и инфильтратом свыше 20 мм в диаметре;
- +++ — те же явления без некроза;
- ++ — выраженная гиперемия с инфильтратом от 15 до 20 мм;
- +

Для определения интенсивности патологоанатомических изменений высчитывался средний индекс поражений каждой группы животных. Максимальное поражение лимфатического аппарата и каждого органа в отдельности обозначалось тремя крестами и соответствовало для лимфатических желез 3 единицам, селезенки — 6, печени 9 и легких 12 единицам. При такой оценке максимальное поражение всех органов животного равняется 30 единицам.

Помимо этого, у всех погибших и забитых морских свинок производилось взвешивание легких, печени и селезенки. На основании веса отдельных органов и веса тела животных для каждой морской свинки определялись коэффициенты веса легких, печени и селезенки, которые представляют собой отношение веса соответствующего органа, выраженного в миллиграммах, к весу тела, выраженного в граммах.

Результаты опытов

Все морские свинки, за исключением животных, получавших пентоксил, продолжали прибавлять в весе и после заражения их туберкулезом. Однако, как видно из рис. 1, больше всего прибавили в весе морские свинки, получавшие комбинированное лечение. Так, животные, леченные стрептомицином и пентоксилом, прибавили в среднем на 137 г, а морские свинки, получавшие стрептомицин в комбинации с димедролом, — на 117 г. Значительно меньше прибавили в весе свинки, получавшие один стрептомицин (в среднем на 53 г), один димедрол (на 27 г), и нелеченные животные (в среднем на 24 г). Морские свинки, которым на протяжении всего лечения вводился один пентоксил, не только не прибавили в весе, но, наоборот, похудели в среднем на 38 г.

Измерения температуры тела не выявили никаких закономерных изменений. У подавляющего большинства морских свинок, независимо от характера проводившегося лечения, ректальная температура колебалась в пределах одного градуса ($37,5-38,5^{\circ}$) и не поднималась выше нормальных величин.

Анализ крови, как уже указывалось выше, производился один раз в 2—3 недели. Поскольку данные различных авторов о нормальных величинах отдельных

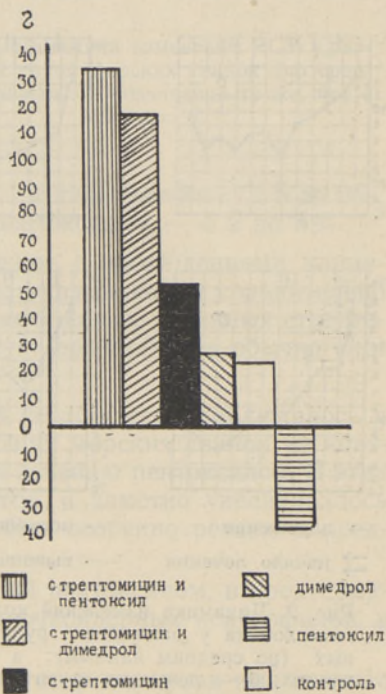


Рис. 1. Средняя разница между начальным и конечным весом морских свинок.

показателей крови морских свинок не тождественны, нами было произведено 183 анализа крови у 61 здоровой морской свинки. Средние данные этих анализов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Средние данные и пределы колебаний различных показателей крови здоровых морских свинок

Нв	Эритроциты	Цветной показатель	Лейкоциты	Базофилы, %	Эозинофилы, %	Палочкоядерные, %	Сегментированные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	РОЭ
94 (89—100)	5735 (4700—6520)	0,82 (0,75—0,99)	11 758 (5560—21 630)	0,51 (0—2,0)	3,8 (0—12,0)	1,5 (0—5,0)	29 (14—50)	56,2 (36—67)	8,3 (3—14)	3,3 (1—8)

Как видно из таблицы, у здоровых морских свинок можно было отметить большое количество форменных элементов крови — эритроцитов и, особенно, лейкоцитов, относительный лимфоцитоз и небольшую скорость оседания эритроцитов. У большинства свинок (52,4%) РОЭ равнялась 3—4 мм в час, у 19 (31,1%) она была ниже 3 мм в час и только у 10 свинок (16,4%) выше 4 мм в час.

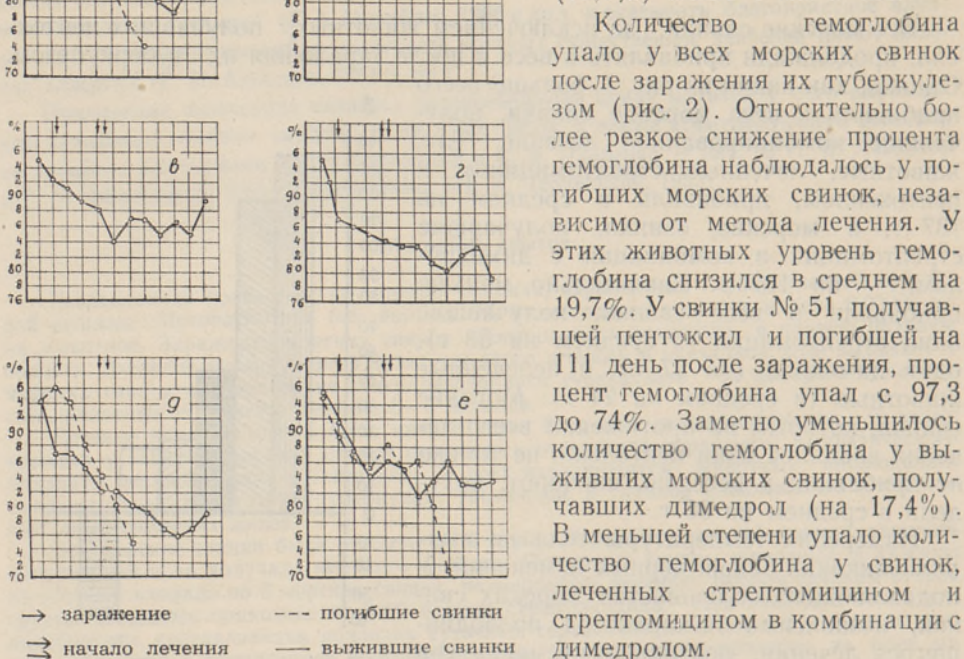


Рис. 2. Динамика изменений количества гемоглобина у различных групп животных (по средним данным): а — нелеченных; б — леченных стрептомицином; в — леченных стрептомицином и димедролом; г — леченных стрептомицином и пентоксилом; д — леченных димедролом; е — леченных пентоксилом.

Количество гемоглобина упало у всех морских свинок после заражения их туберкулезом (рис. 2). Относительно более резкое снижение процента гемоглобина наблюдалось у погибших морских свинок, независимо от метода лечения. У этих животных уровень гемоглобина снизился в среднем на 19,7%. У свинки № 51, получавшей пентоксил и погибшей на 111 день после заражения, процент гемоглобина упал с 97,3 до 74%. Заметно уменьшилось количество гемоглобина у выживших морских свинок, получавших димедрол (на 17,4%). В меньшей степени упало количество гемоглобина у свинок, леченных стрептомицином и стрептомицином в комбинации с димедролом.

Некоторое снижение количества эритроцитов (колебания до 500 тысяч не принимались нами в расчет, так как они находятся в пределах ошибки методики) наблюдалось у погибших животных из группы,

получавшей димедрол, у контрольных свинок и у свинок, леченных пентоксилом. У остальных животных количество эритроцитов колебалось в нормальных для морских свинок пределах. Цветной показатель снизился только у погибших животных из группы, не получавшей никакого лечения. У остальных животных цветной показатель не менялся.

РОЭ ускорилась у погибших животных нелеченной группы и группы, получавшей димедрол, к 10—12 неделе после заражения и резко снизилась перед смертью. У всех остальных свинок на протяжении наблюдений ускорение РОЭ можно было отметить дважды. Первый подъем совпадал, как правило, с 10—12 неделями после заражения, второй подъем наблюдался на 21—23 неделях (рис. 3).

У всех животных, заболевших туберкулезом, имело место увеличение числа лейкоцитов. Резкий подъем количества лейкоцитов был отмечен в предтерминальном периоде у контрольных свинок и у свинок, получавших пентоксил (рис. 4).

В результате подсчета лейкоцитарной формулы выявилось относительное нарастание количества эозинофилов у животных, леченных стрептомицином и стрептомицином в сочетании с пентоксилом и димедролом. При лечении стрептомицином количество эозинофилов возросло в среднем с 2 до 10%, при лечении стрептомицином и димедролом — с 5 до 9%, а при даче стрептомицина в комбинации с пентоксилом — с 2 до 8%.

В этом отношении наши данные совпадают с наблюдениями клиницистов (А. Е. Рабухин, 1953 и др.), которые указывают на сравнительно частое развитие эозинофилии у туберкулезных больных, леченных стрептомицином. С прекращением лечения количество эозинофилов обычно снижается до нормальных цифр.

Изменение в соотношении лимфоцитов и нейтрофилов наблюдалось у животных, получавших димедрол, и у погибших морских свинок из контрольной группы или группы, подвергавшейся лечению пентоксилом. В этих случаях уменьшалось количество лимфоцитов и заметно увеличивалось число нейтрофилов. Нейтрофильный сдвиг был особенно резким в предтерминальный период.

У погибших животных из группы, леченной пентоксилом, в предтерминальный период заметно возросло число палочкоядерных нейтрофилов, в среднем до 10%.

Таким образом, наибольшие изменения со стороны крови имели место у погибших свинок. Эти сдвиги заключались в уменьшении количества гемоглобина, а иногда и эритроцитов, в изменениях скорости РОЭ, увеличении количества лейкоцитов, относительном увеличении количества ней-

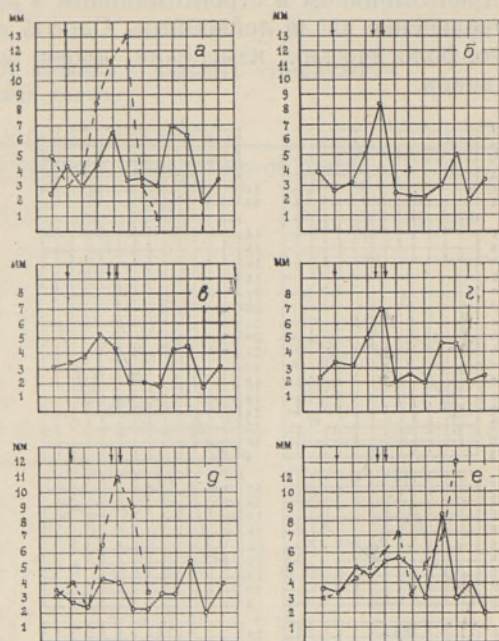


Рис. 3. Динамика изменений РОЭ у различных групп морских свинок (по средним данным). Обозначения те же, что и на рис. 2.

трофилов и уменьшении либо полном исчезновении эозинофилов. Обнаруженные изменения со стороны крови соответствуют таковым, описанным в литературе при прогрессирующем туберкулезном процессе.

У выживших морских свинок можно было отметить лишь уменьшение содержания гемоглобина крови, менее выраженное в группах, леченных стрептомицином и стрептомицином в комбинации с димедролом, а также увеличение числа лейкоцитов. Способ лечения не отразился на характере морфологических изменений крови у больных туберкулезом морских свинок.

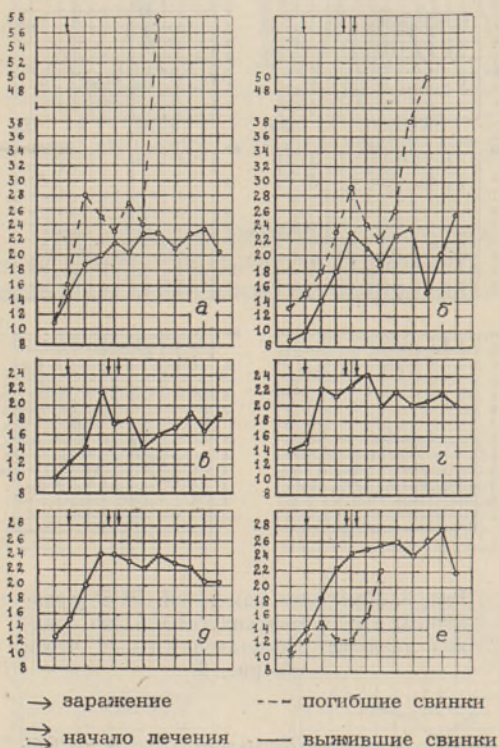


Рис. 4. Динамика изменений количества лейкоцитов у различных групп морских свинок (по средним данным): а — нелеченных; б — леченных пентоксисилом; в — леченных стрептомицином; г — леченных стрептомицином и димедролом; д — леченных стрептомицином и пентоксисилом; е — леченных димедролом.

Определение туберкулиновых реакций в процессе лечения туберкулеза у морских свинок не выявило никаких закономерных изменений. Примененные методы лечения не оказали заметного влияния на кожную чувствительность морских свинок к туберкулину. У подавляющего большинства животных интенсивность туберкулиновых реакций колебалось на всем протяжении наблюдений в незначительных пределах и не зависела от характера лечения (табл. 2). Следовательно, димедрол и пентоксил, в примененных дозах, не оказывают выраженного действия на специфическую чувствительность организма к туберкулину. Что касается стрептомицина, то полученные нами результаты подтверждают данные других авторов, которые как в клинике (В. А. Равич-Щербо, 1953 и др.), так и в эксперименте (Р. П. Шапиро, 1952) не наблюдали снижения интенсивности туберкулиновых реакций при лечении антибиотиком различных форм туберкулеза.

Отчетливую разницу в терапевтическом действии примененных нами методов лечения легко видеть при сопоставлении смертности среди различных групп мор-

ских свинок, а также при сравнении интенсивности поражений внутренних органов и лимфатической системы.

Из группы нелеченных животных 2 морские свинки погибли на 110 и 126 дни после заражения. Из свинок, получавших димедрол, умерло 3 (на 70, 109 и 112 дни после заражения), а из группы, леченной пентоксисилом, — 5 свинок (на 111, 119, 149, 163 и 170 дни). Следовательно, применение одного пентоксила в суточных дозах 200 мг на морскую свинку значительно увеличивает смертность больных туберкулезом животных.

Погибла также одна свинка (на 188 день), получавшая комбинированное лечение стрептомицином и пентоксисилом. У всех погибших животных, за исключением последней свинки, при вскрытии определялось значительное поражение лимфатического аппарата, легких, печени и селезенки.

В месте введения туберкулезных бацилл имелось гнойное расплавление лимфатических желез. Наблюдалось значительное увеличение мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов. Некоторые из них содержали гной. Интенсивные туберкулезные поражения имели место в легких,

Таблица 2

Интенсивность туберкулиновых реакций у больных туберкулезом морских свинок

Вид лечения	Номера свинок	Дата постановки туберкулиновой реакции				
		18/II	23/III	27/IV	4/VI	5/VII
Без лечения	1	—	+++	++++	++++	+++
	2	++	+++			
	15	++++	+++	+++	++++	++++
	17	+++	+	+++		
	19	+++	++	++	++++	+++
	50	++	++	+++	+	+
	61	+	+++	++++	++++	++++
Димедрол	7	++++	++			
	12	+++	++++			
	18	++	++	+++	+++	++
	32	++++	+++	++++	++++	++++
	42	+++				
	56	+	+++	+++	+++	+++
	67	++	++	+	++	+++
Пентоксил	13	++++	++++	++++		
	30	+++	+++	+++	++	
	35	+++	+++	+++		
	43	+++	++++	++++		
	51	++	+++			
	55	++	++	+++	++++	++
	65	—	++	++	++	++
Стрепто-мицин	6	++++	++++	++++	++++	++++
	24	+++	+++	+++	+++	+++
	25	+++	++	++	++	+++
	31	+++	++++	++++	++++	++++
	47	+++	+++	+++	+++	+++
	60	++	+++	+++	++	+
Стрепто-мицин и димедрол	3	+	++	+++	+++	++
	16	+++	++++	++++	++++	++++
	28	++	++	++	+++	+++
	33	+++	+++	+++	+++	+++
	45	+++	++++	+++	++++	++++
	49	++++	+++	++	++	+++
	59	++	+++	++	++	+++
Стрепто-мицин и пентоксил	4	+	+++	++++	+++	+++
	34	+++	+++	+++	+++	+++
	37	+++	++++	++++	+++	++++
	52	++	+++	+	+++	+
	53	+++	++++	+++	++	+
	64	+++	+++	++	++	++

печени и селезенке. У двух свинок, леченных пентоксилом, в специфический процесс, кроме того, была вовлечена брюшина, на поверхности которой имелось обилие плотных белесых бугорков; в брюшной полости этих животных определялось большое количество прозрачного серозного экссудата.

У морской свинки, получавшей стрептомицин в комбинации с пентоксилом, при макроскопическом исследовании внутренних органов были обнаружены множественные кровоизлияния в легких и значительное увеличение надпочечников. Никаких специфических изменений, указывающих на наличие туберкулеза, у этой морской свинки обнаружить не удалось, несмотря на то, что ранее у нее имелась язва на месте гнойно-перерожденных лимфатических узлов и определялись положительные туберкулиновые реакции.

Все оставшиеся в живых животные были забиты для определения у них степени поражения внутренних органов.

Как видно из табл. 3, интенсивность поражения различных групп животных была неодинаковой и зависела от проводившегося лечения. Наиболее интенсивные поражения внутренних органов наблюдались у контрольных животных, не подвергавшихся никакому лечению. Средний индекс поражения у них равнялся 26,8. Несколько меньший индекс поражений был у животных, лечившихся одним пентоксилом. Однако разница в интенсивности поражений внутренних органов контрольных животных и морских свинок, получавших один димедрол или пентоксил, очень незначи-

тельна и не может указывать на благоприятное влияние этих веществ при лечении ими экспериментального туберкулеза. У подавляющего большинства животных этих трех групп поражения лимфатического аппарата, легких, печени и селезенки были максимальными и выражались тремя крестами.

Значительно меньшими были поражения внутренних органов у морских свинок, лечившихся стрептомицином и стрептомицином в комбинации с димедролом и пентоксилом. Средний индекс поражения у животных, получавших один стрептомицин, равнялся 12,1, у животных, леченных стрептомицином в комбинации с димедролом, — 9,7 и у морских свинок, подвергавшихся лечению стрептомицином совместно с пентоксилом, — 7,8. Из приведенного сопоставления видно, что комбинированная терапия экспериментального туберкулеза морских свинок стрептомицином и пентоксилом, а также стрептомицином и димедролом дает несколько

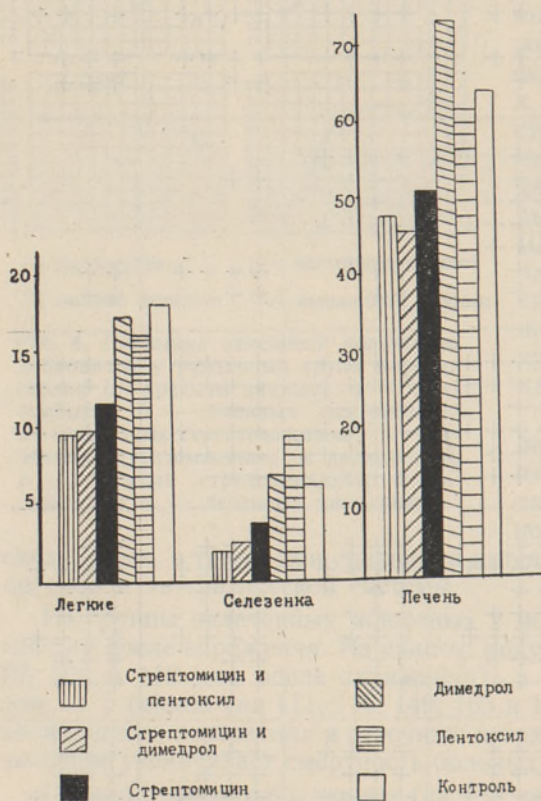


Рис. 5. Средние коэффициенты веса легких, печени и селезенки у различных групп морских свинок.

лучшие результаты, чем применение одного антибиотика. На это же указывают изменения веса тела животных этих групп, а также величины коэффициентов веса различных органов (рис. 5). Так, например, средняя величина легочного коэффициента морских свинок, получавших стрептомицин,

Таблица 3

Интенсивность поражения некоторых органов морских свинок в зависимости от метода лечения

Вид лечения	Номера свинок	Интенсивность поражения органов				Средний индекс поражения
		железы	легкие	печень	селезенка	
Без лечения	1	+++	+++	+++	+++	26,8
	2	+++	+++	+++	+++	
	15	+++	+++	+++	+++	
	17	+++	+++	+++	+++	
	19	+++	+++	++	++	
	50	+++	+++	—	++	
Димедрол	61	+++	+++	+	+++	25,7
	7	+++	+++	+++	+++	
	12	+++	+++	+++	+++	
	18	++	+	—	+	
	32	+++	+++	+++	+++	
	42	+++	+	+++	+++	
Пентоксил	56	+++	+++	+++	+++	26,1
	67	+++	+++	+++	+++	
	13	+++	+++	+++	+++	
	30	+++	++	+++	+++	
	35	+++	+++	+++	+++	
	43	+++	+++	+++	+++	
Стрептомицин	51	+++	+++	+++	+++	12,1
	55	+++	+++	+++	+++	
	65	+	+	—	—	
	6	+++	+++	++	++	
	24	+++	+	++	++	
	25	+++	+	—	+	
Стрептомицин и димедрол	31	+++	—	+	++	9,7
	47	+++	—	—	+	
	60	+	+	—	—	
	3	+++	++	+	++	
	16	++	+	—	+++	
	28	+++	+	—	—	
Стрептомицин и пентоксил	33	++	—	—	—	7,8
	45	+	++	+	++	
	49	++	+	—	—	
	59	+	+	—	+	
	4	+++	—	—	—	
	34	+	+	—	—	
Стрептомицин и пентоксил	37	+++	+	++	+++	7,8
	52	++	+	—	—	
	53	+++	+	—	—	
	64	+++	+	—	—	

равнялась 11,5, а у животных, леченных антибиотиком и димедролом, — 9,6 и у морских свинок, получавших стрептомицин совместно с пентоксилом, — 9,5. Аналогичные результаты, указывающие на меньшую пораженность внутренних органов животных, подвергавшихся комбинированному лечению, были получены и при вычислении коэффициентов веса печени и селезенки.

Выводы

1. Проведенные исследования показали, что применение одного пентоксила в больших дозах способствует диссеминации туберкулезных поражений и приводит к более быстрой гибели больных туберкулезом морских свинок.

2. Лечение одним димедролом в дозах 20 мг на животное не оказывает существенного влияния на течение экспериментального туберкулеза у морских свинок.

3. Комбинированное лечение больных туберкулезом морских свинок пентоксилом или димедролом совместно со стрептомицином дает лучшие результаты, чем применение одного антибиотика.

4. Повышение эффективности терапии экспериментального туберкулеза благодаря комбинации стрептомицина с препаратами, обладающими противовоспалительным и антиаллергическим действием, делает целесообразным дальнейшие исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Г. И., Некоторые данные о применении димедрола в клинике внутренних болезней. Клиническая медицина, 1953, № 10, стр. 69—72.
2. Грех И. Ф., О противовоспалительном влиянии метацила и пентоксила. Фармакология и токсикология, 1954, № 5, стр. 36—39.
3. Лазарев Н. В. и Фелистович Г. И., Пентоксил и его применение при алейкиях. Л., 1954.
4. Лапчинский Ф. А., О некоторых особенностях действия сульфаниламидных препаратов при туберкулезе. Проблемы туберкулеза, 1951, № 2, стр. 47—50.
5. Михайлец Г. А., О влиянии стрептомицина на течение некоторых патологических реакций. Антибиотики, 1956, № 4, стр. 28—34.
6. Михайлец Г. А., О влиянии димедрола и пентоксила на течение некоторых видов асептических воспалительных реакций. Изв. АН Эст. ССР. Серия биологическая, т. V, 1956, № 4, стр. 301—304.
7. Рабухин А. Е., Лечение туберкулезного больного. М., 1955.
8. Равич-Щербо В. А., Антибиотики и химиотерапевтические препараты в комплексном лечении больных туберкулезом. Клиническая медицина, 1953, № 4, стр. 12—17.
9. Черненький И. К., Влияние пентоксила и метацила на фагоцитарную активность лейкоцитов крови. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Л., 1955.
10. Шагиرو Р. П., К вопросу об изменении реактивности организма при лечении туберкулезных больных стрептомицином. В сб. «Стрептомицин в лечении больных туберкулезом», Киев, 1952, стр. 23—29.
11. Шмелев Н. А., Лечение больных туберкулезом АКТГ в сочетании с антибактериальными препаратами. Советская медицина, 1956, № 6, стр. 36—44.
12. Шмелев Н. А. и Уварова О. А., Действие адренокортикотропного гормона на течение экспериментального туберкулеза. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, т. II, 1956, № 6, стр. 38—43.
13. Dvořák, M., Antihistaminika a pokusná tbc morčat. Léč. listy, Brno, 9, 1954, Nr. 14, 329—332.
14. Warembourg H., Pauchant, Guilluy, Graillot, Essais de thérapeutiques anti-inflammatoires non spécifiques en tuberculose pulmonaire. Rev. tuberc., 19, 1955, no. 6, 750—753.

EKSPERIMENTAALSE TUBERKULOOSI KOMBINEERITUD RAVIST

Esimene osa

Tuberkuloosi kulg merisigadel streptomütsiini toimetel kombinatsioonis dimedrooli ja pentoksüüliga

G. Mihhailets,
meditsiiniteaduste kandidaat

I. Krõnskaja

Resümee

Allergilistel ja põletikulistel protsessidel on suur tähtsus tuberkuloosi patogeneesis. Kuna tuberkuloosivastastel preparaatidel puuduvad selgesti väljendunud antiallergilised ja antiflogistilised omadused, siis osutub otstarbekohaseks rakendada kombineeritud ravi, kasutades samaaegselt antibakteriaalsete vahenditega neid ravimeid, millel on antiallergilised ja põletikuvastased omadused.

Käesolevas töös esitatakse eksperimentaalse tuberkuloosi kombineeritud ravi tulemused, mis on saadud streptomütsiini manustamisel kord koos dimedrooliga, kord koos pentoksüüliga.

Uurimised viidi läbi merisigadel, keda nakatati *Mycobacterium tub. bovinus* nr. 8 tüve kultuuriga annuses 0,00001 mg looma kohta. Katseloomad jaotati 6 rühma. Esimene oli kontrollrühm ega saanud mingisugust ravi. Teise rühma loomadele süstiti nahaalusi 3000 ühikut streptomütsiini; kolmanda rühma merisead said suu kaudu 20 mg dimedrooli ja neljanda omad 200 mg pentoksüüli. Viiendat rühma raviti streptomütsiini ja dimedrooliga ning kuendat streptomütsiini ja pentoksüüliga.

Ravi efektiivsust hinnati järgmiste näitajate põhjal: loomade kehakaalu, temperatuuri ja verepildi dünaamika, tuberkuliinireaktsiooni intensiivsus ja makroskoopilised patoloogilised muutused siseelundites.

Uurimiste tulemused näitasid, et ainult pentoksüüli manustamine suurtes annustes soodustab tuberkuloosse protsessi disseminatsiooni ning toob kaasa merisigade kiirema surma. Ravimine ainult dimedrooliga (kasutatud annustes) ei avalda olulist mõju eksperimentaalse tuberkuloosi kulgemisele. Tuberkuloosihaigete merisigade kombineeritud ravi streptomütsiini ja pentoksüüliga, samuti streptomütsiini ja dimedrooliga annab paremaid tulemusi kui antibiootik üksinda. Raviefekti suurenemine kombineeritud teraapia puhul avaldus merisigadel kaalu suuremas liibes ning siseelundite ja lümfisüsteemi nõrgemas kahjustuses.

Kasutatud ravimeetodid ei kajastunud tuberkuloosihaigete merisigade vere morfoloogilistes muutustes ega avaldanud märgatavat mõju nende naha tundlikkusele tuberkuliini suhtes.

Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse
11. III 1957

KOMBINIERTE BEHANDLUNG EXPERIMENTELLER TUBERKULOSE

Mitteilung I

Wirkung des Streptomycins in Verbindung mit Dimedrol und Pentoxyl auf den Verlauf der Tuberkulose bei Meerschweinchen

G. Michailetz

I. Krynskaja

Zusammenfassung

Die Mitteilung befasst sich mit den Resultaten einer Untersuchung über die Behandlung der experimentellen Tuberkulose mit Streptomycin und Dimedrol, sowie mit Streptomycin und Pentoxyl. Die Versuchstiere waren Meerschweinchen, infiziert mit einer Tuberkulosekultur des Stammes *Mycobacterium tub. bov.* Nr. 8 in Dosen von 0,00001 mg per Tier. Streptomycin wurde zu je 3000 Einheiten täglich subkutan injiziert, Pentoxyl und Dimedrol zu 200 mg bzw. 20 mg täglich per os verabreicht.

Zur Abschätzung der Wirksamkeit der Behandlung dienten Angaben über Gewichtsschwankungen, Körpertemperatur, Blutbild, Intensität der Tuberkulinreaktionen und mikroskopische pathologisch-anatomische Veränderungen der inneren Organe bei den Versuchstieren.

Die Untersuchungen ergaben, dass der Gebrauch des Pentoxyls allein, in grossen Dosen verabreicht, zu disseminierter Tuberkulose führt und den rascheren Tod der tuberkulosekranken Meerschweinchen verursacht. Dimedrol allein, zu obigen Dosen, bleibt ohne wesentliche Wirkung auf den Verlauf der experimentellen Tuberkulose bei Meerschweinchen. Ihre kombinierte Behandlung mit Pentoxyl oder Dimedrol, zusammen mit Streptomycin, hat aber eine bessere Wirkung als der Gebrauch des Antibiotikums allein. Die gesteigerte Wirksamkeit solcher kombinierter Therapie zeigte sich in einer grösseren Gewichtszunahme der Meerschweinchen, sowie im geringeren Schädigungsgrad ihrer inneren Organe und ihres lymphatischen Systems.

Die angewandten Behandlungsmethoden hatten keine Rückwirkung auf den Charakter der morphologischen Veränderungen im Blut der Versuchstiere; auch blieben sie ohne merklichen Einfluss auf die Hautempfindlichkeit der Meerschweinchen hinsichtlich des Tuberkulins.

*Institut für experimentelle und klinische Medizin
der Akademie der Wissenschaften der Estnischen SSR*

Eingegangen
am 11. März 1957