



О КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

СООБЩЕНИЕ II*

ВЛИЯНИЕ ДИБАЗОЛА И ЕГО КОМБИНАЦИИ СО СТРЕПТОМИЦИНОМ НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У МОРСКИХ СВИНОК

Г. А. МИХАЙЛЕЦ,

кандидат медицинских наук

Поскольку туберкулез, независимо от локализации, является заболеванием всего организма, сопровождающимся значительными изменениями его реактивности, терапевтические мероприятия при лечении этого недуга должны быть направлены как на борьбу с возбудителем заболевания, так и на стимулирование защитных сил и восстановление нарушенных функций организма.

В настоящей работе, являющейся продолжением наших исследований комбинированного лечения экспериментального туберкулеза антибактериальными препаратами в сочетании с лекарственными средствами, влияющими на реактивность организма (см. Г. А. Михайлец, 1957), приводятся данные о лечении экспериментального туберкулеза дибазолом и дибазолом в комбинации со стрептомицином. Выбор дибазола для этой цели казался нам целесообразным ввиду способности этого препарата значительно понижать чувствительность организма к различным видам воздействий, в частности к воздействию флоготенных агентов (П. Е. Алашеев, 1957; А. М. Капитаненко, 1957).

Методика опытов

Исследования проведены на морских свинках, зараженных туберкулезной культурой штамма *Mycobacterium tuberculosis bovinus* № 8 в дозе 0,00001 мг на животное. Заражение производилось подкожно в правую паховую область.

Всего в опытах было использовано 36 морских свинок, которые были распределены на 4 группы, по 9 животных в каждой. При распределении животных по группам учитывались их пол, вес, интенсивность кожных туберкулиновых реакций и пораженность регионарных лимфатических узлов. Все группы морских свинок были, таким образом, максимально стереотипными.

Лечение морских свинок, получавших только дибазол, было начато через 32 дня после заражения туберкулезом и продолжалось в течение 178 дней, а лечение одним стрептомицином и дибазолом в комбинации со стрептомицином — через 62 дня и продолжалось 148 дней. К моменту начала лечения одним дибазолом подавляющее большинство животных давало интенсивные кожные реакции на туберкулин; со стороны внутренних органов в это время видимых макроскопических изменений не определялось. Через 62 дня после заражения, когда было начато лечение стрептомицином и комбинацией антибиотика с дибазолом, у забитых морских свинок имелись отчетливые туберкулезные поражения легких, печени и селезенки.

*Сообщение I см. Изв. АН ЭССР. Серия биологическая, т. VI, № 3, 1957, стр. 203—214.

Препараты давались животным на всем протяжении лечения ежедневно, кроме выходных дней, один раз в сутки. Разовые дозы дибазола составляли 5 мг, а стрептомицина — 3000 единиц на морскую свинку. Дибазол вводился внутрь (2 мл 0,25%-го раствора), стрептомицин — подкожно.

Оценка эффективности лечения основывалась на данных изучения динамики веса животных, продолжительности их жизни и макроскопических патологоанатомических изменений со стороны внутренних органов. Определялись также температура тела животных и интенсивность кожных туберкулиновых реакций.

Вес и температура тела измерялись каждую неделю в одно и то же время дня. Туберкулиновые реакции ставились один раз в месяц путем внутрикожного введения 0,1 мл раствора сухого очищенного туберкулина. Все эти показатели определялись не только в процессе болезни и лечения животных, но и до заражения их туберкулезом.

Интенсивность туберкулиновых реакций учитывалась через 48 часов после их постановки и выражалась в крестах (см. Г. А. Михайлец, 1957).

Для определения пораженности внутренних органов высчитывался средний индекс поражений каждой группы животных. Помимо этого, у всех погибших и забитых морских свинок производилось определение коэффициентов веса легких, печени и селезенки.

Результаты опытов

Подавляющее большинство контрольных морских свинок и животных, получавших один дибазол, продолжало прибавлять в весе в течение почти 2,5 месяцев и после заражения их туберкулезом, причем средняя интенсивность прироста их веса в этот период существенно не отличалась от других групп животных. В дальнейшем же изменения веса зависели от характера лечения. Так, животные, леченные одним стрептомицином, прибавили к концу опыта в среднем на 247 г, морские свинки, получавшие комбинированное лечение антибиотиком и дибазолом, — 130 г, а контрольные животные и морские свинки, подвергавшиеся лечению одним дибазолом, не только не прибавили в весе, но, наоборот, похудели (соответственно в среднем на 7 и 32 г).

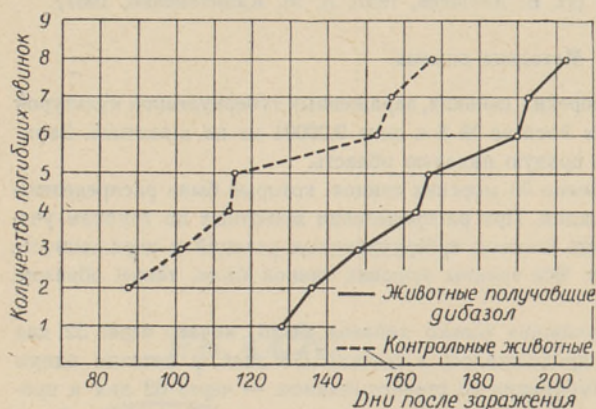


Рис. 1. Динамика гибели больных туберкулезом морских свинок, леченных и нелеченных дибазолом.

Из контрольных морских свинок к концу опыта погибло 8. Такое же количество животных погибло и из группы, получавшей дибазол. Однако, как видно из рис. 1, продолжительность жизни морских свинок, леченных дибазолом, была значительно большей, чем у контрольных. Если контрольные животные начали гибнуть уже спустя 88 дней после начала заражения, а через 115 дней из 9 морских свинок этой группы в живых осталось только 4, то к этому времени среди животных, по-

лучавших дибазол, не погибла ни одна свинка. Средняя продолжительность жизни контрольных животных составляла 123 дня, а морских свинок, леченных дибазолом, — 166 дней. Таким образом, лечение одним

дибазолом значительно увеличило продолжительность жизни больных туберкулезом морских свинок.

Иная картина наблюдалась при комбинированном лечении дибазолом и стрептомицином. В этом случае добавление дибазола дало несколько худшие результаты, чем применение одного стрептомицина: все животные, подвергавшиеся лечению только антибиотиком, остались живы, в то время как из группы морских свинок, получавших комбинированное лечение, погибло 3.

Измерения температуры тела не показали никаких закономерных изменений. Независимо от характера лечения ректальная температура у всех групп морских свинок колебалась в незначительных пределах, не выходя за границы нормальных величин.

Изучение интенсивности туберкулиновых реакций также не показало характерных изменений (табл. 1). Из 9 животных, не подвергавшихся

Таблица 1

Интенсивность туберкулиновых реакций различных групп морских свинок

Вид лечения	Номера свинок	Дата постановки туберкулиновых реакций					
		4/I	1/II	18/III	18/IV	18/V	
Без лечения	61	+++	++++	++++	+		
	65	+++	++++	++++	++++		
	68	+++	++++				
	72	+++	++	++	++	++	
	76	++++	++++	++++	+	+	
	77	+++	++++				
	78	++++	++++	++++			
	79	++++	++++				
	80	++	++++	+			
Дибазол	1	++++	++++	++++	++++	++++	
	2	++	++++	++++	++++	++++	
	3	+++	++++	++++	—	+	
	4	++++	+++	++++	+		
	5	++++	++++	++++	++++	+++	
	7	—	++++	++++			
	9	+++	++	++	++		
	10	++++	++++	++++	++++		
	11	++++	++++	++++	+++	+++	
	Стрептомицин	31	++++	+++	++++	+++	++++
		33	++	+++	+++	+++	++++
34		+	+++	+++	+++	++++	
35		++++	++++	+++	+++	+++	
36		++++	+++	+++	++++	++++	
40		+++	++++	++++	++++	+++	
41		+++	++	++++	+++	++++	
42		++++	++++	++	++++	++++	
44		++++	++++	++++	++++	+++	
Стрептомицин и дибазол	37	++	+++	+++	+++	+++	
	43	+++	+++	++	+	++	
	46	++++	++++	++++	++++	++++	
	49	++++	++++	++++	++++	++++	
	50	++++	++++	++++	++++	++++	
	52	++++	++++	++++	++++	++++	
	53	++++	++++				
	54	++++	++++	++	+++	+++	
	74	—	++++	+++	+++	++++	

лечению, у 6 интенсивность туберкулиновых реакций оставалась приблизительно одинаковой на всем протяжении опыта и у трех понизилась. Аналогичная картина имела место и у животных, получавших дибазол. Как правило, понижение кожной чувствительности к туберкулину наблюдалось незадолго до гибели морских свинок. При лечении одним стрептомицином, равно как при комбинированной терапии, туберкулиновые реакции у морских свинок были ярко выражены и в основном не изменялись в течение лечения. Только у одной свинки (№ 43), получавшей стрептомицин совместно с дибазолом, к концу опыта определялось отчетливое уменьшение чувствительности к туберкулину.

Почти у всех контрольных морских свинок и у животных, подвергавшихся лечению одним дибазолом, при вскрытии были обнаружены массивные, разлитые туберкулезные поражения легких, печени, селезенки и лимфатических узлов. В месте введения культуры (в правом паху) имела туберкулезная язва и определялся либо гнойно-перерожденный лимфатический узел, либо конгломерат таких узлов. Значительно увеличены были бронхиальные и мезентериальные лимфатические узлы; последние в части случаев подвергались казеозному распаду. В легких определялось обилие сливающихся бугорков, иногда — каверны и участки казеоза. Печень, как правило, была увеличена, часто имела бугристую поверхность и содержала большие участки некроза. Значительные поражения наблюдались в селезенке, которая во многих случаях содержала больше некротических участков, чем нормальной ткани. Количественно поражения легких, печени, селезенки и лимфатической системы почти во всех случаях квалифицировались как максимальные и выражались тремя крестами (табл. 2). Исключение составляла только одна свинка (№ 72), у которой в легких определялись единичные, еще не полностью сформировавшиеся бугорки; печень была вообще лишена видимых туберкулезных поражений, а на поверхности селезенки имелось 6 туберкулезных бугорков.

Совершенно иная картина отмечалась у животных, подвергавшихся лечению одним стрептомицином (табл. 2). У большинства морских свинок, получавших антибиотик, в правом паху, на месте введения культуры, хотя и имелись гнойно-перерожденные лимфатические узлы, однако язв не определялось. У 3 животных из 9 наблюдалось обилие сливающихся бугорков в легких, а у двух из них — большие участки некроза в печени и селезенке (свинки № 34 и 35). У подавляющего же количества морских свинок этой группы в легких и селезенке имелись единичные туберкулезные бугорки, а в печени не определялось никаких туберкулезных поражений. Средний индекс поражения животных, леченных стрептомицином, равнялся 15,6.

Значительно более выраженными были туберкулезные поражения у морских свинок, подвергавшихся комбинированной терапии стрептомицином и дибазолом. Средний индекс поражения животных этой группы составлял 24,3.

На большую пораженность внутренних органов морских свинок, получавших комбинированное лечение, по сравнению с животными, лечеными одним стрептомицином, указывают и средние коэффициенты веса легких, печени и селезенки (рис. 2).

Таким образом, проведенные исследования отчетливо показали, что применение одного дибазола у морских свинок, зараженных туберкулезом, начатое еще до появления у животных выраженных макроскопических туберкулезных поражений, хотя и не задерживает развитие туберкулеза, значительно увеличивает продолжительность их жизни. Несмотря на одинаковую интенсивность поражения внутренних органов, животные, получавшие дибазол, жили значительно дольше контрольных морских

свинок и погибали при более выраженной потере веса. Следовательно, введение дибазола делало организм животных более устойчивым к туберкулезной интоксикации.

При комбинированной терапии больных туберкулезом морских свинок стрептомицином и дибазолом последний в наших опытах ослабил терапевтическое действие антибиотика. Однако необходимо учесть, что условия, при которых было начато лечение этой группы животных, значительно отличались от условий, в которых находились свинки, получавшие один дибазол. Комбинированное лечение стрептомицином и дибазолом, в отличие от лечения одним дибазолом, было начато через 62 дня после заражения животных туберкулезом, когда у морских свинок при вскрытии определялись отчетливые туберкулезные поражения внутренних органов. Поэтому неудивительно, что и результаты применения дибазола были

Таблица 2

Интенсивность поражения некоторых органов морских свинок в зависимости от метода лечения

Вид лечения	Номера свинок	Интенсивность поражения органов				Средний индекс поражения		
		лимфатические узлы	легкие	печень	селезенка			
Без лечения	61	+++	+++	+++	+++	27,6		
	65	+++	+++	+++	+++			
	68	+++	+++	+++	+++			
	72	++	+	—	+			
	76	+++	+++	+++	+++			
	77	+++	+++	+++	+++			
	78	+++	+++	+++	+++			
	79	+++	+++	+++	+++			
	80	+++	+++	+++	+++			
Дибазол	1	+++	+++	+++	+++	29,8		
	2	+++	+++	+++	++			
	3	+++	+++	+++	+++			
	4	+++	+++	+++	+++			
	5	+++	+++	+++	+++			
	7	+++	+++	+++	+++			
	9	+++	+++	+++	+++			
	10	+++	+++	+++	+++			
	11	+++	+++	+++	+++			
	Стрептомицин	31	+++	+++	++		++	15,6
		33	++	++	—		+	
34		+++	+++	+++	+++			
35		+++	+++	+++	+++			
36		+++	++	—	+			
40		+++	++	—	++			
41		++	—	—	+			
42		++	++	—	++			
44		++	+	—	+			
Стрептомицин и дибазол	37	+++	+++	+++	+++	24,3		
	43	++	—	—	+			
	46	+++	+++	+	+++			
	49	+++	+++	+++	+++			
	50	+++	+++	+	+++			
	52	+++	+++	++	+++			
	53	+++	+++	+++	+++			
	54	+++	+++	+	+++			
	74	+++	++	+++	+++			

другими, ибо, как хорошо известно, эффективность применения неспецифических препаратов при туберкулезе зависит от характера туберкулезного процесса, общего состояния организма, доз лекарственных веществ, а также сроков начала лечения и его продолжительности.

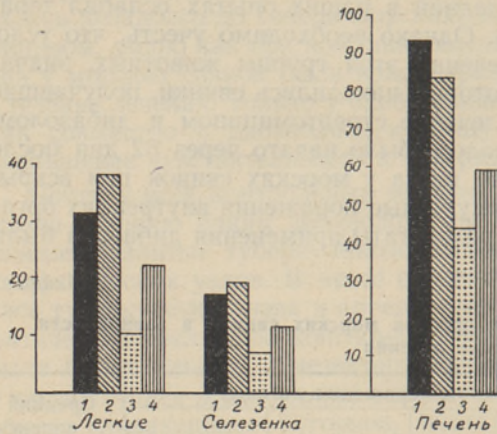


Рис. 2 Средние коэффициенты веса легких, селезенки и печени у различных групп больных туберкулезом морских свинок:

1 — контрольная группа; 2 — животные, леченные дибазолом; 3 — животные, получавшие стрептомицин; 4 — животные, получавшие комбинированное лечение дибазолом и стрептомицином.

Существенным, очевидно, является также и то, что дибазол в этих опытах применялся на фоне действия минимальных терапевтических доз стрептомицина. Не исключена возможность, что дибазол мог оказать определенное влияние на распределение и выделение стрептомицина из организма, что и привело к уменьшению терапевтического действия антибиотика.

ЛИТЕРАТУРА

- Алашеев П. Е., 1957. Понижение под влиянием дибазола чувствительности организма к асептическому воспалению. ВМА им. С. М. Кирова, Тезисы докладов научной конференции слушателей академии, 8—9 мая 1957 г., стр. 3—4. Л.
- Капитаненко А. М., 1957. О влиянии дибазола на экспериментальную инфекцию. ВМА им. С. М. Кирова, Тезисы докладов научной конференции слушателей академии, 8—9 мая 1957 г., стр. 46—47. Л.
- Михайлец Г. А., 1957. О комбинированном лечении экспериментального туберкулеза. Сообщение I. Влияние стрептомицина в комбинациях с димедролом и пентоксилем на течение туберкулеза у морских свинок. Изв. АН Эст. ССР, Серия биологическая, т. VI, № 3, стр. 203—212.

Институт экспериментальной и клинической медицины Академии наук Эстонской ССР Поступила в редакцию 27 IX 1958

EKSPERIMENTAALSE TUBERKULOOSI KOMBINEERITUD RAVIST*

Teine osa

Tuberkuloosi kulg merisigadel dibasool-, streptomütsiin- ja dibasool+streptomütsiinravi puhul

G. Mihhailets,

meditsiiniteaduste kandidaat

Resümee

Uuriti dibasooli ja streptomütsiini ning nende kombinatsiooni toimet eksperimentaalse tuberkuloosi kulule merisigadel.

Dibasooli manustati katseloomadele 178 päeva vältel, alates 33-ndast päevast pärast

* Esimene osa on ilmunud «Eesti NSV Teaduste Akadeemia Toimetiste Bioloogilises Seerias», 1957, nr. 3.

nende nakatamist. Ravi streptomütsiiniga ja kombineeritult streptomütsiini ning dibasooliga kestis 148 päeva ja sellega alustati 62 päeva pärast katseloomade nakatamist.

Katsetulemused näitasid, et enne tunduvate makroskoopiliste muutuste väljakujunemist alustatud dibasooli manustamine 5-milligrammistes annustes ei pidurdanud tuberkuloosi arenemist, kuid võimaldas loomadel elada märksa kauemini. Tuberkuloosihaigete merisigade ravimine kombineeritult dibasooli ning streptomütsiiniga (ühekordne antibiootikumi annus 3000 ühikut looma kohta), kui seda alustati juba väljendunud tuberkuloosete muutuste korral siseelundites, andis halvemaid tulemusi kui ainult streptomütsiini kasutamine.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse
27. IX 1958

KOMBINIERTER BEHANDLUNG DER EXPERIMENTELLEN TUBERKULOSE*

Mitteilung II

Die Wirkung der Dibazol-, der Streptomycin- und der Dibazol+Streptomycinbehandlung auf den Verlauf der Tuberkulose beim Meerschweinchen

G. Michailetz

Zusammenfassung

Es wurde die Wirkung des Dibazols, des Streptomycins und einer Kombination beider auf den Verlauf der experimentellen Tuberkulose beim Meerschweinchen untersucht. Die Behandlung der Versuchstiere, die nur Dibazol erhielten, wurde am 33. Tag nach der Ansteckung aufgenommen; sie dauerte 178 Tage. Die Behandlung mit Streptomycin allein oder in Kombination mit Dibazol wurde 62 Tage nach der Ansteckung aufgenommen und während 148 Tage fortgesetzt.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass die vor Eintritt ausgeprägter makroskopischer Organveränderungen aufgenommene Anwendung Dibazols allein zu 5 mg täglich bei tuberkulösen Meerschweinchen die Entwicklung des tuberkulösen Prozesses zwar nicht hemmte, wohl aber die Lebensdauer der Versuchstiere beträchtlich verlängerte.

Die kombinierte Behandlung der Meerschweinchen mit Dibazol und Streptomycin (die einmalige Dosis des Antibiotikums betrug 3000 Einheiten pro Versuchstier), aufgenommen im Stadium der ausgeprägten tuberkulösen Veränderungen der inneren Organe, ergab schlechtere Endresultate als die Anwendung von Streptomycin ohne Dibazol.

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

Eingegangen
am 27. Sept. 1958

* Der erste Teil ist veröffentlicht in «Eesti NSV Teaduste Akadeemia Toimetised — Bioloogiline Seeria», 1957, Nr. 3.