

Л. В. Гайова, А. І. Барбова, Є. І. Суслов, Ф. П. Тринус, Л. С. Бобкова
МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ІЗОНІАЗИДОМ ТА
ПІРИДОКСИН ГІДРОХЛОРИДОМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАРАЖЕННЯ
МОРСЬКИХ СВИНОК МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України
Інститут фармакології та токсикології АМН України*

На початку 90-х років не тільки в Україні, але й в інших країнах світу туберкульоз знову став проблемою. Ця хвороба змінилася і за багатьма своїми проявами відкинула нас у минуле століття. Це пов'язано з ростом захворюваності, появою важких її форм зі смертельними наслідками в країнах Західної Європи, США, в Україні та Росії, тоді як ще недавно туберкульоз розглядали як хворобу, що зникає [5, 6, 10].

Метою лікування хворих на туберкульоз є підбір адекватної терапії з урахуванням чутливості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів для досягнення стабілізації стану хворого, припинення бактеріовиділення, загосення каверн та зниження смертності [5, 6].

За даними багатьох авторів ефективність хіміотерапії залежить від давності захворювання, тобто є різною серед уперше виявлених, хворих з рецидивами і хворих на хронічний туберкульоз. Показники припинення бактеріовиділення становлять відповідно: 96,2 % — при вперше виявленому туберкульозі, від 63,8 до 75 % — у разі рецидиву та 45,3 % — у хронічно хворих, а за наявності туберкульозу легень з полірезистентними *M. tuberculosis* не перевищує 50–65 %. Показники смертності залежно від давності хвороби коливаються від 1,5 до 8 % у пацієнтів з вперше виявленим туберкульозом та від 22,3 до 45,2 % — при хронічній формі захворювання [6–9].

Розвиток стійкості до лікарських препаратів, як дуже поширене явище при антибактеріальній терапії, значно утрудняє її проведення і знижує її ефективність [1–6].

Серед методів лікування туберкульозу основне значення має хіміотерапія, яка призводить до знищення *M. tuberculosis*, що розмножуються в організмі хворих [3, 7].

На сьогодні одним із найефективніших, найдоступніших лікарських засобів для лікування цього захворювання є ізоніазид. Ізоніазид — протитуберкульозний препарат, що застосовується при всіх формах цієї патології. Він впливає на поза- та внутрішньоклітинні бактерії. Ізоніазид справляє бактерицидну дію, особливо на юні мікобактеріальні клітини, що розмножуються, пригнічуючи синтез міколової кислоти в бактеріальній стінці та руйнуючи цитоплазму і її гранулярну субстанцію, що складається з ДНК. Ізоніазид спроможний знищити більше, ніж 90 % *M. tuberculosis*, за 7 днів застосування. Серед протитуберкульозних препаратів ізоніазид відрізняється від інших здатністю проявляти не тільки бактериостатичну, але і бактерицидну дію.

Незважаючи на великий досвід застосування при туберкульозі ізоніазиду, проблема корекції побічного впливу його на макроорганізм і на сьогодні залишається дуже актуальною.

Метою досліджень було провести морфологічну оцінку ураження внутрішніх органів (легень, печінки, нирок, селезінки) після лікування експериментального туберкульозу морських свинок різними співвідношеннями доз ізоніазиду та піридоксин гідрохлориду (вітаміном B_6) з метою виявлення оптимального поєднання препаратів, при лікуванні якими досягається якнайменше залишкове ураження внутрішніх органів.

Матеріали та методи

Лікування було здійснене препаратами вітчизняного виробництва: Ізоніазид — Дарниця, розчин 10 %, ампули по 5 мл та Піридоксин гідрохлорид — Дарниця, розчин 5 %, ампули по 1 мл.

В експеримент взяли 50 морських свинок середньої вагою 250 г. Експериментальний туберкульоз викликали шляхом підшкірного введення зависі мікобактерій туберкульозу лабораторного штаму $H_{37}R_v$ в дозі 0,01 мг вологої ваги в об'ємі 0,5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду. Через 1,5 місяці одну з свинок забивали для контролю стану туберкульозного процесу, викликаного інюкацією мікобактерій. У забитій свинці був виявлений гнійний абсцес на ділянці зараження та гнійне ураження регіону біля ділянки зараження лімфовузлів. Селезінка була збільшена з множиною осередків ураження. Печінка була збільшена, рихла, вся в крупних жовтих ураженнях. Легені з множиною крупних та дрібних туберкульозних горбків. Ураження оцінені в умовних індексах ураженості (за Р. О. Драбкіною), при яких максимально виражені макроскопічні ураження приймаються за 100 умовних одиниць. Для забитої контрольної свинки цей індекс склав 90 умовних одиниць (у.о.) (табл.).

На тлі генералізованого туберкульозного процесу було почато лікування тварин за рандомізованою схемою. З цієї метою сформовані 9 груп (по 5 тварин в кожній) з різним режимом хіміотерапії.

I група: (контроль № 1) лікування ізоніазидом в дозі 10 мг/кг маси тварини — загальноприйнята доза лікування цим препаратом;

II група: (контроль № 2) лікування ізоніазидом у дозі, що перевищує загальноприйнятую втричі, тобто 30 мг/кг;

III група: (контроль № 3) лікування ізоніазидом у дозі, що перевищує загальноприйнятую у 10 разів, тобто 100 мг/кг;

IV група: 10 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну B_6 (загальноприйняті дози);

V група: 10 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну B_6 (доза вітаміну B_6 в 10 разів перевищує загальноприйнятую);

VI група: 32 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну B_6 ;

VII група: 32 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну B_6 ;

VIII група: 100 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну B_6 ;

IX група: 100 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну B_6 .

Залишені 4 свинки були без лікування (тест на виживаємість). Вони загинули в термін 1,5–2 місяці після зараження від генералізованого туберкульозу. Індекси ураженості у всіх були 100 у. о.

Таблиця

Результати лікування експериментального туберкульозу морських свинок ізоніазидом та вітаміном В₆

Групи	Дози засобів, мг/кг		Індекси ураженості органів кожної свинки, у.о.					Середній індекс ураження
	Ізоніазид	Вітамін В ₆	1	2	3	4	5	
1 K1	10	0	25	29	22	25	35	27,2
2 K2	32	0	25	38	27	31	36	31,4
3 K3	100	0	35	39	34	36	33	35,4
4	10	5	22	19	24	35	19	23,8
5	10	50	23	17	10	7	19	15,2
6	32	5	7	16	9	13	17	12,4
7	32	50	32	20	22	26	22	24,4
8	100	5	17	7	24	19	11	15,6
9	100	50	38	16	7	20	7	17,6
10 Конт- роль	0	0	90	100	100	100	100	98,0

Розділених на групи свинок, розташували по клітках (окремих для кожної групи) і почали щоденне лікування (через 1,5 місяці після зараження). Ізоніазид вводили per os, вітамін В₆ — у підшкірних ін'єкціях.

Через 8 тижнів лікування всі свинки залишались живі. Вони були забиті за допомогою етилового ефіру. Здійснили розтин тварин, оцінили макроскопічні туберкульозні ураження для кожної окремо взятої свинки. Для гістологічного дослідження у кожної свинки взяли регіонарні до місця ураження лімфовузли, шматочки селезінки, печінки, легень, а також по одній нирці.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані в ході експерименту результати наведені в таблиці.

Дані, що наведені в таблиці, дозволяють кількісно визначити вплив кожного з двох факторів (перший фактор — це концентрація ізоніазиду (C_{izoniaz}), а другий фактор — це концентрація вітаміну В₆ (CB_6) на процес лікування експериментального туберкульозу. Кожен з факторів вивчався на трьох рівнях: для ізоніазиду це три визначені концентрації — 10, 32 та 100 мг/кг, а для вітаміну В₆ — це дві інші концентрації 0,5 та 50 мг/кг. Зазначені рівні були підібрані таким чином, щоб загальноприйнята доза для ізоніазиду (10 мг/кг) та загальноприйнята доза для вітаміну В₆ (5 мг/кг) була найменшою в експерименті.

При відтворенні туберкульозу у морських свинок в легенях, печінці, нирках та селезінці розвивався значний специфічний запальний процес із формуванням епітеліоїдноклітинних гранулом, які включали багатоядерні клітини, крім того спостерігалися казеозно-некротичні та дистрофічні зміни.

Лікування туберкульозу ізоніазидом в дозі 10 мг/кг маси тварини значно зменшило інтенсивність туберкульозного ураження, але повністю його не ліквідувало, що підтверджувалося наявністю невеликих вогнищ туберкульозного ураження в легенях.

При лікуванні туберкульозу ізоніазидом в дозі 32 мг/кг маси тварини спостерігалось повне виліковування специфічного запального процесу, але при цьому мала місце гідропічна дистрофія паренхіматозних органів (печінка, нирки).

Лікування туберкульозу ізоніазидом в дозі 100 мг/кг маси тварини супроводжувалося повним виліковуванням специфічного запального процесу, але поряд з цим зростали дистрофічні зміни паренхіматозних органів, крім гідропічної дистрофії виникали явища зернистої (білкової) дистрофії в нирках та печінці та посилювався набряк селезінки.

Лікування туберкульозного запалення ізоніазидом в дозі 10 мг/кг та вітаміном В₆ в дозі 5 мг/кг маси тварини приводило до послаблення інтенсивності туберкульозного процесу та з'являлась тенденція до зменшення інтенсивності дистрофічних змін у паренхіматозних органах.

При лікуванні туберкульозного запалення ізоніазидом в дозі 10 мг/кг та вітаміном В₆ в дозі 50 мг/кг маси тварин: спостерігались зміни, подібні до лікування в дозі 10 мг/кг та вітаміном В₆ в дозі 5 мг/кг ваги тварини, але при цьому значно зростав набряк та повнокрів'я у всіх досліджених органах. Переважали явища неспецифічного запального процесу в перифокальній зоні.

Оптимальний терапевтичний ефект отримано при лікуванні тварин з експериментальним туберкульозом ізоніазидом в дозі 32 мг/кг та вітаміном В₆ в дозі 5 мг/кг маси тварини, при якому повністю зникали явища специфічного запалення в легенях, печінці, нирках та селезінці. При цьому також зникали явища перифокального неспецифічного запального процесу, дистрофічні та некротичні зміни в досліджених органах.

Лікування туберкульозного запалення ізоніазидом в дозі 32 мг/кг та вітаміном В₆ в дозі 50 мг/кг маси у експериментальних тварини приводило до виліковування специфічного запального процесу в легенях, нирках та печінці, але спостерігалось вогнище специфічного запалення в селезінці, тобто, проявлялась інгібуюча дія вітаміну В₆ у великій дозі на лікувальний ефект ізоніазиду, як протитуберкульозного препарату.

Лікування великими дозами ізоніазиду (100 мг/кг) та вітаміном В₆ в дозі 50 мг/кг ваги тварини гальмувало в значній мірі туберкульозне запалення, але при цьому виявлялось прогресування неспецифічного запального процесу в перифокальній зоні, а також прогресували явища дистрофічних змін у паренхіматозних органах, значний прояв дистрофії був виявлений у тканині печінки.

Висновки

Як показали результати представлених в роботі морфологічних досліджень ознак туберкульозного запалення та неспецифічних змін в органах морських свинок в експериментальній моделі туберкульозу при лікуванні різними співвідношеннями доз ізоніазиду і піридоксин гідрохлориду, поєднання "ізоніазид + піридоксин гідрохлорид" (32 мг та 5 мг на кг маси тварини, відповідно) призводить до відсутності специфічних проявів запалення та неспецифічних змін в легенях, печінці, нирках та селезінці і, таким чином, є оптимальним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биологические свойства лабораторных штаммов и клинических изолятов микобактерий, полирезистентных к противотуберкулезным препаратам А. Л. Корнеев, В. И. Гольшевская, Э. В. Севастьянова, С. Г. Сафонова, В. А. Пузанов // Проблемы туберкулеза. 1999. — № 2. — С. 44–47.
2. Коровник В. С., Бондалевич Л. В., Лесковец Т. М., Бирик И. Л. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии // Тез. докл. VI съезд фтизиатров Беларуси. — Минск, 1998. — С. 272–275.
3. Лечение туберкулеза: Руководящие принципы для национальных программ. — 2-е изд. — Женева: ВОЗ, 1997.

4. Мороз А. М. Туберкулез: болезнь настоящего и будущего // Русский мед. журнал. — 1996. — № 5. — С. 55–57.
5. Фещенко Ю. И. Современная химиотерапия туберкулеза легких // Лікування та діагностика. — 1996. — № 2. — С. 34–36.
6. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Коблянська А. В. Хіміорезистентний туберкульоз. — Київ: Здоров'я, 2003. — 136 с.
7. Химиотерапия больных туберкулезом органов дыхания: Метод рекомендации / Под. ред. Хоменко А. Г. — Москва, 1992.
8. Чернушенко Е. Ф., Клименко М. Т. Микробиологическая диагностика туберкулеза // Лабораторная диагностика. — 1998. — № 1. — С. 39–42.
9. Chapman S. W., Henderson H. M. New and emerging pathogenes-multiply resistant mycobacterium tuberculosis // Curr. Opin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 7, № 2. — P. 231–237.
10. Rusch-Gerdes S. Epidemiology of resistant tuberculosis in Europe // Infection. — 1999. — Suppl. 2. — P. 17–18.

**МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ
ЛІКУВАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ІЗОНІАЗИДОМ
ТА ПІРИДОКСИН ГІДРОХЛОРИДОМ ЗА
УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАРАЖЕННЯ
МОРСЬКИХ СВИНОК МІКОБАКТЕРІЯМИ
ТУБЕРКУЛЬОЗУ**

**Л. В. Гайова, А. І. Барбова, Є. І. Суслов,
Ф. П. Тринус, Л. С. Бобкова**

Резюме

В роботі представлені результати морфологічних досліджень туберкульозного запалення та неспецифічних змін в

органах морських свинок в експериментальній моделі туберкульозу при лікуванні різними співвідношеннями ізоніазиду з піридоксин гідрохлоридом. Оптимальний терапевтичний ефект досягли при лікуванні ізоніазидом в дозі 32 мг при поєднанні з піридоксин гідрохлоридом в дозі 5 мг на 1 кг маси тварини, при якому відмічено відсутність специфічних та неспецифічних проявів запалення в легенях, печінці, нирках, селезінці.

**MORPHOLOGICAL STUDY DURING
ISONIAZID AND PYRIDOXINE
HYDROCHLORIDE TREATMENT UNDER
CONDITIONS OF EXPERIMENTAL
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
INFECTION IN GUINEA PIGS**

**L. V. Gaevaya, A. I. Barbova, Y. I. Suslov,
F. P. Trinus, L. S. Bobkova**

Summary

The results of morphological study of a tuberculosis inflammation and nonspecific changes in the organs of guinea pigs as experimental model of tuberculosis treatment in process of treatment using different regimens of isoniazid with pyridoxine hydrochloride are presented in the article. The best therapeutic effectiveness was achieved with isoniazid in a doze of 32 mg/kg in combination with pyridoxine hydrochloride in doze of 5 mg/kg. In this regimen the specific and nonspecific manifestations of an inflammation in lungs, liver, kidneys and spleen were absent.