



Л.В. Гайова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Вплив доз ізоніазиду та В₆ на морських свинок в умовах терапії деструктивного туберкульозу легень

Мета роботи — виявити оптимальне поєднання препаратів, при лікуванні якими досягається якнайменше залишкове ураження нирок, оцінка якого здійснена за результатами морфологічних характеристик тканин внутрішніх органів в умовах лікування різними співвідношеннями доз ізоніазиду та вітаміну В₆.

Матеріали та методи. В роботі наведено результати лікування деструктивного туберкульозу легень різними дозами ізоніазиду та В₆.

Результати та обговорення. Дослідження з визначення протекторної дії ізоніазиду та вітамінів групи В₆ відносно внутрішніх органів морських свинок за умов експериментального туберкульозу мають на меті допомогти знайти співвідношення між дозами ізоніазиду і В₆, що є важливим для оптимізації схеми лікування туберкульозу та оцінки антитоксичної дії вітамінів В₆ за умов передозування ізоніазиду.

Висновки. Найменші вияви побічної дії, за морфологічними ознаками, виявлено у випадках застосування (10 + 50) та (32 + 5) мг/кг, що є кращим результатом лікування порівняно з лікуванням дозами (10 + 5) мг/кг, де побічна дія є більш значною.

Ключові слова

Туберкульоз легень, селезінка, печінка, нирки, індекси ураженості, ізоніазид, вітамін В₆, оптимальне співвідношення, математична модель.

Нині патологи визначають туберкульоз як хронічну заразну хворобу, за якої легені є першою мішенню ураження, але при цьому може бути інфікований будь-який інший орган [1, 13]. Звертає на себе увагу висока частота ураження легень туберкульозом разом з іншими органами — 43 % [6]. Серед позалегенових туберкульозних уражень патологія нирок посідає важливе місце, причому найчастіше це спостерігається в разі генералізації туберкульозного процесу [10].

Серед причин смерті від туберкульозу в 1997—1999 рр. значно зросла питома вага гематогенної дисемінації, яка спостерігалася однаково часто як у печінці, так і в селезінці [6]. Як зазначає Г. Соколова, ефективність лікування туберкульозу загалом становить 44,6 %. Зазвичай у разі стандартної хіміотерапії побічні реакції бувають часто (42 %) і понад половину (23,5 %) їх не встановлю-

ють [12]. Зниження ефективності терапії туберкульозу пов'язано також із порушенням принципу адекватного дозування ізоніазиду [7, 11, 12].

Під час оцінки наслідків лікування туберкульозу, крім бактеріологічних критеріїв, важливими є характер залишкових змін у легеневій тканині та інших уражених органах і відновлення функціонального стану організму.

До наслідків туберкульозу належать залишкові зміни після клінічного виліковування специфічного процесу та операційних втручань з приводу туберкульозу. Після вилікованого туберкульозу легень розрізняють такі залишкові зміни: фіброзні, фіброзно-вогнищеві, бульозно-дистрофічні, кальцинати в легенях і лімфатичних вузлах, плевропневмосклероз, цироз, наслідки хірургічного втручання (із зазначенням виду та дати операції) тощо [6]. Залишкові зміни після вилікування від туберкульозу поділяють на великі й малі, які визначають у разі досягнення клініко-рентгенологічної стабілізації після ефек-

тивної хіміотерапії або хірургічних втручань, а також спонтанного вилікування від туберкульозу. Це контингент підвищеного ризику рецидиву або захворювання на туберкульоз. До нього належать особи, в яких виявлено фіброз різної протяжності (індурати та рубці зірчастої, лінійної чи іншої форми, що виникають на місці каверни або інших змін), великі осередки кальцинатів у легенях і лімфатичних вузлах, плевропневмосклероз, цироз тощо. Ці зміни є виявом неактивного туберкульозного процесу [6].

Ізоніазид належить до протитуберкульозних препаратів, для якого притаманні синергізм (підсилення хіміотерапевтичної активності) з низкою інших засобів, зокрема з рифампіцином, рифабутиним, піразинамідом, етамбутолом, протіонамідом, ломефлоксацином, вітаміном В₆ та сумарна хіміотерапевтична дія, наприклад, зі стрептоміцином, канаміцином, циклосериним тощо [2, 12].

З огляду на це наші дослідження спрямовані на теоретично-експериментальний аналіз терапії деструктивного туберкульозу легень ізоніазидом та вітаміном В₆. Вирішення такого завдання передбачає: підбір математичної моделі; виконання експериментів за вимогами типу математичної моделі (кількість експериментальних точок); аналіз експериментальних даних — підбір коефіцієнтів рівняння та його статистичний аналіз (рівень значущості *p*); визначення оптимального співвідношення доз [3, 8, 9].

Мета роботи — виявити оптимальне поєднання препаратів, у разі лікування якими досягають якнайменшого залишкового ураження нирок. Його ступінь оцінено за результатами морфологічних характеристик тканин внутрішніх органів в умовах лікування різними співвідношеннями доз ізоніазиду та вітаміну В₆.

Матеріали та методи

У експеримент взяли 50 морських свинок з середньою масою 250 г. Туберкульоз викликали шляхом підшкірного введення мікобактерій лабораторного штаму Н₃₇Rv в дозі 0,01 мг вологої маси в об'ємі 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Через 1,5 міс одну свинку забивали для контролю за туберкульозним процесом, спричиненим інкуляцією мікобактерій. Виявлено гнійний абсцес у ділянці зараження та гнійне ураження регіону біля ділянки зараження лімфовузлів. Селезінка різко збільшена з багатьма осередками ураження. Печінка збільшена, пухка, вся у великих жовтих ураженнях. Легені з великою кількістю великих та дрібних туберкульозних горбиків. Зміни оцінено в умовних індексах ураженості (за Р.О. Дрбакіною), за яких макси-

ально виразні макроскопічні порушення оцінено як 100 у. о. Для забитої контрольної свинки цей індекс становив 90 у. о.

На тлі генералізованого туберкульозного процесу почали лікувати тварин за рандомізованою схемою. Задля цього сформовано 10 груп (по 5 тварин у кожній) з різним режимом хіміотерапії. Чотирьох свинок не лікували (тест на виживання). Вони загинули від генералізованого туберкульозу протягом 1,5–2 міс після ураження. Індекси ураженості в усіх становили 100 у. о.

Кожну групу свинок поселили в окремі клітки і почали лікування (через 1,5 міс після ураження). Щоденно вводили ізоніазид *per os* та вітамін В₆ — у підшкірних ін'єкціях.

Через 8 тиж терапії всі свинки залишались живі. Їх забивали за допомогою етилового ефіру. Зробили розтин, оцінили макроскопічні туберкульозні ураження для кожної тварини. Для гістологічного дослідження у кожній з них узяли регіонарні (до місця ураження) лімфовузли, шматочки селезінки, печінки, легень, а також по одній нирці, і весь матеріал помістили в формалін.

Оцінка ураженості нирок морських свинок МБТ. Індекси ураженості кожного органа спочатку оцінюють хрестами за 4-бальною системою. Кожен хрест ураженості нирок оцінюється в 6 у. о., а чотири — відповідно в 24 у. о. [1, 4].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica v. 6. Цей підхід не потребує попередніх визначень характеру зв'язку між концентрацією досліджуваних речовин та їхньою фізіологічною дією. Крім того, він враховує вплив кожного з п'яти паралельних дослідів на загальну картину і тому найоб'єктивніший [3].

Результати та обговорення

Визначення протекторної дії ізоніазиду та вітамінів групи В₆ на внутрішні органи морських свинок в умовах експериментального туберкульозу мають на меті допомогти знайти ефективне співвідношення між дозами ізоніазиду і В₆, що важливо для оптимізації схеми лікування туберкульозу та оцінки антитоксичної дії вітамінів В₆ за передозування ізоніазиду.

На тлі генералізованого туберкульозного процесу лікували тварин (морських свинок) за рандомізованою схемою. З цією метою сформовано 10 груп (по 5 тварин у кожній) з різним режимом хіміотерапії [2, 3].

Порівняймо наслідки лікування туберкульозу морських свинок тільки ізоніазидом у дозах 10, 32 та 100 мг/кг і в комплексі з піридоксиним (таблиця). Тільки в разі дози ізоніазиду 100 мг/кг зникли туберкульозні осередки в легенях. При

Таблиця. Наслідки лікування туберкульозу морських свинок ізоніазидом та В₆

Доза, мг/кг	Специфічне запалення	Неспецифічне запалення, побічна дія
10	У більшості тварин не помічали залишкових епітеліоїдно-клітинних гранулом	<ul style="list-style-type: none"> • Незначні та великі вогнища неспецифічного запалення • Легені — виразне повнокрів'я тканин • Печінка — виразне повнокрів'я кровопостачальних капілярів, набряк тканин, гідропічна дистрофія гепатоцитів • Селезінка — повнокрів'я тканин • Нирки — набряк тканин
32	Поодинокі епітеліоїдно-клітинні грануломи та лімфоїдно-клітинні інфільтрати	<ul style="list-style-type: none"> • Посилення повнокрів'я тканин • Посилення дистрофічних змін • Легені — виразне повнокрів'я тканин • Печінка — посилення дистрофічних змін у вигляді гідропічної та зернистої (білкової) дистрофії • Селезінка — посилення повнокрів'я тканин • Нирки — помірні дистрофічні зміни
100	Повне зникнення туберкульозних вогнищ у легенях	<ul style="list-style-type: none"> • Легені — збереження невеликих вогнищ неспецифічного запалення • Нирки — дистрофія, що супроводжувалася посиленням повнокрів'я • Печінка — у гепатоцитах визначалася білкова дистрофія • Селезінка — у тканинах посилювався набряк і місцями визначалася макрофагальна реакція
10 + 5	Зникнення туберкульозних змін у паренхімі легень	<ul style="list-style-type: none"> • Легені — зберігалася неспецифічна запальна реакція на периферії бронхів • Печінка — помірні дистрофічні зміни • Нирки — посилення повнокрів'я та набряк • Селезінка — посилення макрофагальної реакції
10 + 50	Морфологічних ознак туберкульозу не виявлено в усіх органах	<ul style="list-style-type: none"> • Легені — помірне неспецифічне запалення • Нирки — помірні дистрофічні зміни у цитоплазмі гепатоцитів і епітелії
32 + 5 ¹	Повне зникнення ознак туберкульозного запального процесу	<ul style="list-style-type: none"> • Повне зникнення неспецифічної запальної реакції • Нирки, печінка — зменшення повнокрів'я та дистрофічні зміни паренхіматозних органів • Селезінка — набряк не визначався
32 + 50	У легенях ознак специфічного для туберкульозу запалення не виявлено. Особливість — залишкові зміни туберкульозного ураження у селезінці	<ul style="list-style-type: none"> • Легені — посилення десквамативного бронхіту. • Печінка — дистрофічні зміни у вигляді гідропічної дистрофії • Нирки — дистрофія в епітелії звивистих каналців
100 + 5	Зникнення ознак туберкульозного запалення в усіх досліджуваних органах	<ul style="list-style-type: none"> • Легені — посилення неспецифічного запального процесу і повнокрів'я, особливо у нижніх частках • Нирки, печінка — помірні білкова (зерниста) дистрофія в епітелії нирок і гепатоцитах
100 + 50	Зникнення ознак туберкульозного запалення в усіх досліджуваних органах	<ul style="list-style-type: none"> • Легені — вияви неспецифічного запального процесу, розташовані головним чином перибронхіально • Значне посилення повнокрів'я кровопостачальних капілярів міжальвеолярних перетинок • Печінка — білкова дистрофія, набряк, повнокрів'я • Нирки — у тканинах зерниста (білкова) дистрофія

цьому виявлено значну побічну його дію в усіх випадках. У комплексі ізоніазиду з піридоксином практично у всіх тварин усіх груп ознак туберкульозного запалення не виявлено, крім випадку, коли призначали їх відповідно у дозах 32 + 50 мг/кг, помічено залишки туберкульозного запалення у селезінці. Найменші ознаки побічної дії виявлено у разі використання доз

10 + 50 та 32 + 5 мг/кг, що можна вважати ліпшим наслідком лікування (за морфологічними ознаками) порівняно з дозами 10 + 5 мг/кг, де побічна дія значніша.

На рис. 1 показано зміни в тканинах нирок тварин контрольної групи з експериментальним туберкульозом (збільшення в 125 разів). Виразні дистрофічні зміни епітелію прямих каналців

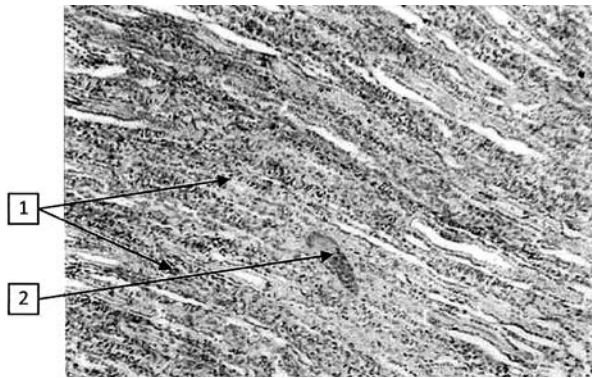


Рис. 1. Зміни у тканинах нирок тварин контрольної групи з експериментальним туберкульозом

1 — виразні дистрофічні зміни епітелію прямих каналців; 2 — у зоні прямих каналців гігантські багатоядерні клітини типу Пирогова—Ланхганса, що свідчить про значні туберкульозні зміни в нирках. $\times 125$.

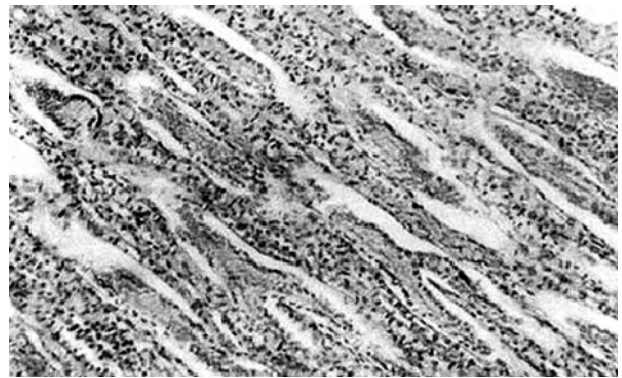


Рис. 2. Зміни у тканинах нирок тварин 1-ї групи з експериментальним туберкульозом, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг

Зникнення специфічних для туберкульозу змін, однак зберігаються повнокрів'я кровопостачальних капілярів та набряк тканин нирок. $\times 165$.

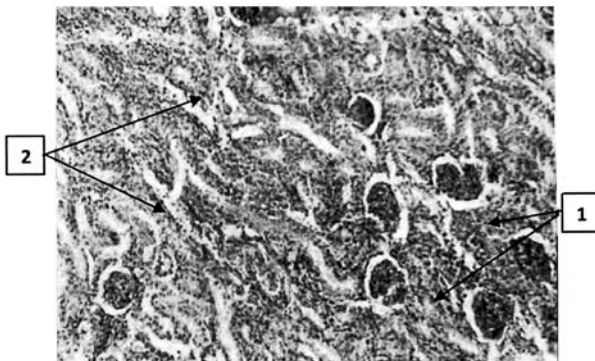


Рис. 3. Зміни у тканинах нирок тварин 4-ї групи з експериментальним туберкульозом, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг та вітаміном В₆ по 5 мг/кг

1 — помірно повнокрів'я кровоносних капілярів; 2 — виразний набряк цитоплазми ниркового епітелію звивистих каналців. Морфологічних ознак туберкульозу не помічено. $\times 125$.

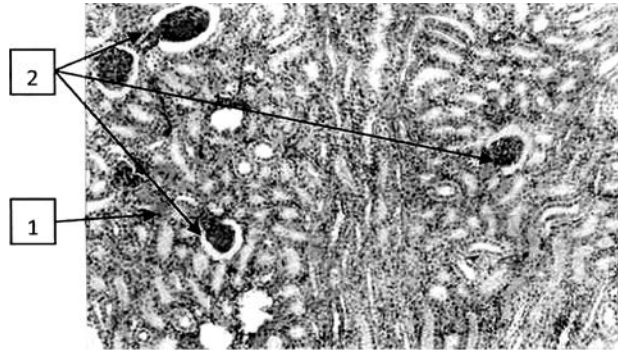


Рис. 4. Зміни у нирках тварин 5-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг з вітаміном В₆ по 50 мг/кг

1 — повнокрів'я та набряк тканин нирки, порожнини капсул ниркових тілець розширені на 1/3 діаметра; 2 — кровопостачальні капіляри переквантовані кров'ю. Запальних та некротичних змін немає. Туберкульозних запальних змін не помічено. $\times 125$.

(поз. 1). У зоні прямих каналців гігантські багатоядерні клітини типу Пирогова—Ланхганса (поз. 2), що свідчить про значні туберкульозні зміни у нирках.

На рис. 2 продемонстровано зміни в тканинах нирок тварин 1-ї групи з експериментальним туберкульозом, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг. Порівняно з контролем виявлено зникнення специфічних для туберкульозу змін, однак зберігалися повнокрів'я кровопостачальних капілярів та набряк тканин нирок.

На рис. 3 наведено зміни у тканинах нирок тварин 4-ї групи з експериментальним туберкульозом, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг та вітаміном В₆. Помірно виразне повнокрів'я кровоносних капілярів. Виразний набряк цитоплазми ниркового епітелію прямих каналців. Морфологічних ознак туберкульозу не помічено.

На рис. 4 помітні зміни у нирках тварин 5-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг

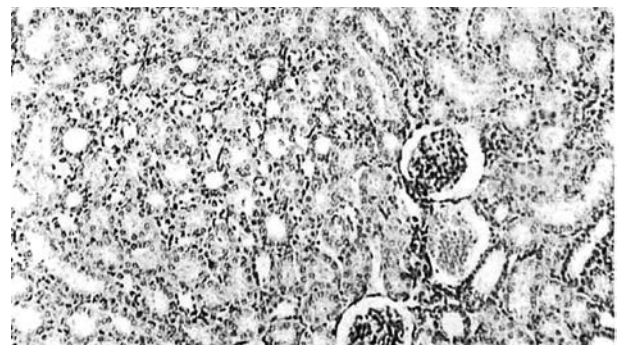


Рис. 5. Зміни у тканинах нирок тварин 6-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі 32 мг/кг з вітаміном В₆ по 5 мг/кг

Структура нирки без істотних змін. Помірно кровонаповнення тканин нирки. Порожнини капсул ниркових тілець не розширені. Запальних та некротичних змін немає. $\times 165$.

з вітаміном В₆ по 50 мг/кг. Повнокрів'я та набряк тканин нирки. Порожнини капсул нирко-

вих тілець розширені на 1/3 діаметра (поз. 1). Кровопостачальні капіляри переважані кров'ю (поз. 2). Запальних та некротичних змін немає. Туберкульозних запальних змін не виявлено.

На рис. 5 засвідчено зміни у нирці тварин 6-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі 32 мг/кг з вітаміном В₆ по 5 мг/кг. Структура нирки без значних змін.

Список літератури

1. Гайова Л.В. Антиоксидантні властивості вітамінів та захисна дія вітаміну В₆ при отруєнні ізоніазидом // Сучасні пробл. токсикол.— 2004.— № 4.— С. 21–26.
2. Гайова Л.В., Барбова А.І., Суслів Є.І. та ін. Морфологічні дослідження при лікуванні туберкульозу ізоніазидом та піридоксину гідрохлоридом за умов експериментального зараження морських свинок мікобактеріями туберкульозу // Укр. пульмонол. журн.— 2005.— № 1.— С. 49–51.
3. Гайова Л.В., Журило О.А., В'ялик Ж.Є., Бобкова Л.С. Визначення оптимального співвідношення дози ізоніазиду та вітаміну В₆ для лікування експериментального туберкульозу у морських свинок // Хіміо-терапевт. журн.— 2005.— № 1–2.— С. 1–4.
4. Гайова Л.В., Овруцький В.М., Бобкова Л.С. та ін. Особливості будови і реакційна здатність піридоксину, піридоксалу, піридоксаміну та ізоніазиду // Ліки.— 2002.— № 1.— С. 94–99.
5. Гайова Л.В., Шарикіна Н.І., Бобкова Л.С. та ін. Гальмування росту культури мікобактерії туберкульозу ізоніазидом, вітаміном В₆ піридоксальфосфатом в досліді in vitro. Зв'язок «структура-активність» з використанням квантово-хімічних розрахунків // Укр. пульмонол. журн.— 2002.— № 2.— С. 54–57.
6. Губський Ю.І., Гайова Л.В., Бобкова Л.С. Моделювання процесів окислення ізоніазиду та інших протитуберкульозних засобів // Мед. хімія.— 2004.— Т. 6, № 3.— С. 5–11.
7. Губський Ю.І., Гайова Л.В., Бобкова Л.С. Молекулярне моделювання впливу ізоніазиду на біохімічну дію вітаміну В₆ в організмі // Мед. хімія.— 2004.— Т. 6, № 3.— С. 8–13.
8. Губський Ю.І., Гайова Л.В., Бобкова Л.С., Васильченко О.А. Вивчення особливостей окиснення вітамінів групи В₆ квантово-хімічними методами // Мед. хімія.— 2004.— Т. 6, № 2.— С. 5–10.

Висновки

У процесі лікування туберкульозу мурчаків із застосуванням різних співвідношень ізоніазиду та піридоксину гідрохлориду помічено, що найменша побічна дія, за морфологічними ознаками, спостерігалася у разі застосування доз відповідно 10 + 50 та 32 + 5 мг/кг, що є ліпшим наслідком лікування порівняно з лікуванням дозами 10 + 5 мг/кг, де побічна дія більша.

9. Мороз А.М. Туберкулез: болезнь настоящего и будущего // Рос. мед. журн.— 1996.— № 5.— С. 55–57.
10. Фещенко Ю.И. Современная химиотерапия туберкулеза легких // Лікування та діагностика.— 1996.— № 2.— С. 34–36.
11. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Кобляньська А.В. Хіміорезистентний туберкульоз.— К.: Здоров'я, 2003.— 136 с.
12. Чекман І.С. Осложнения фармакотерапии.— К.: Здоров'я, 1980.— 236 с.
13. Brown A., Mallett M., Fiser D., Arnold W.C. Острое отравление изониазидом: обратимость симптомов поражения ЦНС при лечении большими дозами пиридоксина // Pediat. Pharmacol.— 1984.— Vol. 3 (4).— P. 199–202.
14. Chapman S.W., Henderson H.M. New and emerging pathogens multiply resistant mycobacterium tuberculosis // Curr. Opin. Infect. Dis.— 1994.— Vol. 7, N 2.— P. 231–237.
15. Hartmann E., Barre Ph., Frederich M. Эпилептическое состояние, вызванное случайным отравлением изониазидом // Pediatrie.— 1983.— Vol. 38, N 1.— P. 43–45.
16. Oswald G., Afanasiev N.Y., Cegielski J.P., Binkin N.J. Tuberculosis in Russia // Lancet.— 1999.— Vol. 354 (9183).— P. 103.
17. Prokie D., Trandafilovic D., Prokie K. Тяжелое отравление изониазидом 12-летней девочки // Jugosl. pedijat.— 1984.— Vol. 27, N 1.— P. 2.
18. Route P., Cougot P., Virenque Ch. Преднамеренное отравление изониазидом // Cah. Anesthésiol.— 1983.— Vol. 31, N 4.— P. 389–390.
19. Rusch-Gerdes S. Epidemiology of resistant tuberculosis in Europe // Infection.— 1999.— Suppl. 2.— P. 17–18.
20. Youssel W., Cahuana A., Feijoo B., Pou J. Острое отравление изониазидом // J. An. esp. pediat.— 1983.— Vol. 18, N 2.— P. 148–149.

Л.В. Гаевая

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Влияние доз изониазида и В₆ на морских свинок при терапии деструктивного туберкулеза легких

Цель работы — выявить оптимальное сочетание препаратов, при лечении которыми достигается меньшее остаточное поражение почек, оценка которого осуществлена по результатам морфологических характеристик тканей внутренних органов в условиях лечения различными соотношениями доз изониазида и витамина В₆.

Материалы и методы. В работе приведены результаты лечения деструктивного туберкулеза легких различными дозами изониазида и В₆.

Результаты и обсуждение. Исследования по определению протекторного действия изониазида и витаминов группы В₆ относительно внутренних органов морских свинок в условиях экспериментального туберкулеза имеют целью помочь найти соотношение между дозами изониазида и В₆, что является важным для оптимизации схемы лечения туберкулеза и оценки антиоксидантного действия витаминов В₆ в условиях передозировки изониазида.

Выводы. Малейшие проявления побочного действия, по морфологическим признакам, обнаружено в случаях применения (10 + 50) и (32 + 5) мг/кг, что является лучшим результатом лечения по сравнению с лечением дозами (10 + 5) мг/кг, где побочное действие более значительное.

Ключевые слова: туберкулез легких, селезенка, печень, почки, индексы пораженности, изониазид, витамин В₆, оптимальное соотношение, математическая модель.

L.V. Gaeva

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Effect doses of isoniazid and vitamin B₆ on renal guinea-pigs under conditions of destructive pulmonary tuberculosis therapy

Objective – to identify the best combination of drugs for the treatment which is achieved at least a residual kidney damage, whose assessment carried out by the results of the morphological characteristics of internal tissues under treatment in different ratios doses of isoniazid and vitamin B₆.

Materials and methods. This paper presents the results of treatment of destructive pulmonary tuberculosis different doses of isoniazid and vitamin B₆.

Results and discussion. Studies to determine the protective action of isoniazid and vitamins B₆ relative to the internal organs of guinea-pigs in experimental tuberculosis are intended to help find a correlation between the dose of isoniazid and vitamin B₆, which is important to optimize treatment regimens TB and assessment antitoxic action of vitamin B₆ in the conditions of isoniazid overdose.

Conclusions. The slightest sign of side effects on morphological features found in cases of (10 + 50) and (32 + 5) mg/kg, which is the best result of treatment compared with treatment doses (10 + 5) mg/kg, where side effects is more significant.

Key words: tuberculosis of the lungs, spleen, liver, kidneys, indices of infestation, isoniazid, vitamin B₆, the optimal ratio, mathematical model.

Контактна інформація:

Гайова Людмила Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри біоорганічної та біологічної хімії
01601, м. Київ, просп. Перемоги, 34
Тел. (044) 454-49-19
E-mail: ludmilagaevaya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 25 травня 2015 р.