

К. Ф. КИРЕЕВА

Длительность выделения акрихина у детей разного возраста

Из клиники детских болезней педиатрического факультета Казанского государственного медицинского института (директор клиники заслуженный деятель науки профессор Е. М. Лепский)

Эффект действия противомаларийных препаратов зависит отчасти от того, насколько долго они задерживаются в организме и как быстро выделяются из него.

Литературных данных по вопросу о длительности выделения акрихина и выделяемых количествах его у детей чрезвычайно мало. Поэтому я, по предложению проф. Е. М. Лепского, провела наблюдения над выделением акрихина с мочей при лечении малярии у детей разных возрастных групп.

Надо сказать, что еще не выяснено какими тканями акрихин задерживается и как выделяется. Гехт считает, что органами, содержащими акрихин в наибольшем количестве, являются печень и легкие. Опыты Никуленко, проведенные на собаках, показали, что акрихин больше всего скапливается в легких, а также в печени и селезенке, т. е. в органах, особенно богатых ретикуло-эндотелиальными клетками. Это позволяет думать, что ретикуло-эндотелиальный аппарат, и, в частности, печень является как бы аккумулятором акрихина. Отсюда акрихин повидимому вымывается кровью и затем выводится почками и желудочно-кишечным трактом, по Троппе и Вайзе акрихин выделяется с мочей и калом примерно в одинаковых количествах, тогда как в желчи находили только незначительное количество акрихина. Чопра (цит. по Шерман), наоборот, считает, что с момента соприкосновения акрихина с водой образуется коллоидный раствор, частично абсорбируемый слизистой кишечника, тогда как остальное количество акрихина идет в общий ток крови.

Грин обнаружил акрихин в моче на 9-й день после семидневного курса лечения и отсюда сделал заключение о кумулятивных свойствах препарата; то же самое заявляет и Гехт, находивший акрихин в моче на протяжении многих дней после однократного приема этого средства. Другие авторы (Джарвес, Нейман) находили акрихин в моче спустя 26 и даже 37 дней после последнего приема семидневного курса.

По наблюдениям Кехара акрихин может выделяться до 69 дней после последнего приема. Из экспериментальных наблюдений над динамикой выделения акрихина с мочей заслуживает быть упомянутой работа Ашбея, проводившего опыты на собаке, подвергнутой операции раздельного выведения мочеточников по методу Павлова-

Орбели. Автору удалось заметить, что время появления акрихина в моче и длительность выделения его зависели от дозировки этого лекарства. При дозе в 0,1 акрихин появлялся в первый день и выделялся в течение 11—12 дней, при дозе же в 0,025 появление препарата наступало на второй день и длилось до шести дней.

Из работ, посвященных изучению вопроса о выделении акрихина с мочой, нам известны работы Болотиной, Ашбеля, Никуленко, Шерман; первые три относятся к изучению материалов на взрослых, а последний автор брал из детей только старший возраст, что видно из дозировки акрихина, приводимой в работе. Тем не менее полученные ими данные небезынтересны для нас. По Болотиной при обычном назначении акрихина внутрь по 0,1 х 3 р. в день в течение пяти дней акрихин появляется в моче, в среднем, на второй день после начала приема и перестает выделяться с мочой, в среднем, через 15 дней после последнего дня приема.

Ашбель обнаруживает появление акрихина в моче в первый день курса лечения и реже во второй, при чем максимальное выделение акрихина обычно падает на последний день пятидневного курса лечения или на следующий день после окончания акрихиновой терапии; продолжительность же выделения акрихина с мочой достигает 18—33 дней, иногда и больше.

На детях старшего возраста Шерман определил появление в моче акрихина на третий-четвертый день после начала лечения и исчезновение его на 18—23-й день после последнего приема, причем максимум выделения падал на четвертый, пятый день и на последующие два дня. По мере увеличения лечебных циклов количество выделяющегося акрихина увеличивается, но не так резко, как в дни первого цикла.

Из зарубежных авторов интересующему нас вопросу уделено внимание в работе Троппе и Вайзе: эти авторы вводили по 0,3 акрихина внутрь в течение 7—10 дней и обнаруживали акрихин в моче на второй день с продолжительностью выделения до восемнадцати дней, причем наибольшее количество препарата выделялось к концу курса лечения и в прямой зависимости от дозировки.

Перейдем к рассмотрению нашего материала. Всего было взято под наблюдение 32 больных. По возрасту больные распределялись следующим образом: детей до 1 года—5, от 1 до 3 лет—5, от 3 до 5 лет—4, от 5 до 10 лет—13 и старше 10 лет—5 больных.

Дозировка акрихина была применена следующая: до 1 года—0,03 в день, от 1 до 3 лет—0,06, от 3 до 5 лет—0,1, от 5 до 10 л.—0,15 и старше 10 лет—0,2. Больные получали акрихин в течение 5 дней первого цикла и 3 х дней второго и третьего циклов с перерывом по 10 дней между циклами. Акрихин определялся в моче качественно и количественно по методике, выработанной клиническим отделением Московского тропического института (Болотина).

В делительную воронку наливается 50 см³ мочи, затем прибавляется 3,0—4,0% раствора NaOH и 5,0 эфира. Все это осторожно перемешивается и воронка оставляется в штативе на 24 часа. При большом количестве акрихина эфирная вытяжка имеет интенсивное зеленоватожелтое окрашивание. При уменьшении количества акрихина в моче вытяжка окрашивается слабо; тогда производят выпаривание этой жидкости в тигле. При наличии акрихина на дне тигля получается зеленоватый акрихиновый налет.

Для количественного определения акрихина в моче автор предлагает ту же методику, но с учетом суточного количества мочи. Эфирная вытяжка должна колориметрироваться в аппарате Аутенрита, для клина рекомендует применять 0,01% раствор акрихина.

Пользуясь данной методикой мы провели 572 количественных и качественных определения акрихина в моче.

Качественное определение акрихина мы провели на 32 больных, количественное—на 20 больных. В первых двух возрастных группах не получалось окрашенной эфирной вытяжки вследствие незначительной дозы акрихина; производить колориметрирование со стандартным раствором было поэтому невозможно. Качественное же обнаружение акрихина в этих группах производили путем выпаривания эфирной вытяжки в тигле.

Мы поставили себе задачей выяснить время появления акрихина в моче, продолжительность выделения его с мочей, количество выделенного мочей акрихина и особенности этих данных у различных возрастных групп детей.

После дачи акрихина ребенку внутрь мы собирали мочу каждые 2 часа в отдельную посуду в течение 12—16 часов, в зависимости от возраста, с целью уловить время первого появления акрихина в моче. У всех наших больных обнаружен акрихин в моче в первые двенадцать часов после приема его внутрь. При этом удалось отметить, что чем меньше возраст ребенка, тем быстрее наступает выделение акрихина с мочей.

Как видно из приведенной выше литературы, по вопросу о начале выделения акрихина в моче существуют разноречивые данные (от 1 до 3-4 дней).

На основании наших наблюдений мы могли установить, что у детей в возрасте до 1 года акрихин появляется в моче, в среднем, через 5 часов после приема внутрь; в возрасте от 1 до 3 лет—через 5½—6 часов, в возрасте от 3-х до 5 лет—через 5-6 часов; в возрасте от 5 до 10 лет—через 6-7 часов и, наконец, у детей старше 10 лет акрихин появлялся через 10—12 часов после его приема.

Что касается продолжительности выделения акрихина, то полученные нами данные сводятся к следующему. В первой группе у детей до 1 года после первого цикла акрихинотерапии продолжительность выделения акрихина равнялась 6 дням у 3-х детей и 5 дням у двух детей. После трехдневного цикла акрихин выделяется с мочей в среднем до 4-х дней. У детей второй группы (от 1 г. до 3-х лет) длительность выделения акрихина равна в среднем 8 дням. Дети старших групп дают более высокие цифры; так, например, дети от 3 до 5 лет выделяют акрихин в моче в течение десяти дней; от 5 до 10 лет—12 дней. Что же касается детей старше 10 лет, то у них выделение акрихина продолжалось до 15—18 дней.

Таким образом, чем меньше ребенок, тем быстрее организм его освобождается от введенного акрихина.

Несмотря на небольшое количество наблюдений, приходящихся на каждую возрастную группу, мы считаем эти наблюдения достаточно доказательными, так как результаты получались очень однородные, без больших отклонений в стороны.

Длительность выделения акрихина правильно возрастает вместе с возрастом ребенка.

Дальнейшие наблюдения должны показать, зависит ли это явление только от разницы в дозах или это результат большей интенсивности и быстроты обмена веществ у детей раннего возраста по сравнению со старшими детьми и взрослыми.

Во всяком случае, так как длительность перерывов между циклами приемов акрихина устанавливается в зависимости от длительности выделения его, следует поднять вопрос, не будет ли целесообразным уменьшить длительность перерывов при лечении детей раннего возраста. Согласно нашим данным на первом году жизни перерывы не должны быть больше 5-6 дней.

Полученные нами данные относительно длительности выделения акрихина в части, касающейся детей старшего возраста, совпадают с данными Шерман.

Акрихин выделяется из организма постепенно. Максимум его выделяется по нашему материалу в первый день после окончания дачи акрихина. Исключение представляют двое больных, у которых максимум был получен в последний день приема акрихина, и трое больных, у которых наибольшее количество выделенного акрихина было получено на второй день после окончания приема акрихина. В этих трех случаях длительность выделения акрихина с мочей доходила до 26 дней. Во всех этих случаях наблюдалась ясно выраженная акрихиновая пигментация или, как ее называют, псевдожелтуха (Тареев). У наших детей эта псевдожелтуха держалась в среднем 10—12 дней. Фернадо также имел возможность отмечать резкую желтушную окраску кожных покровов в нескольких случаях длительной задержки выделения акрихина с мочей. За все время наблюдения у наших больных выделялось акрихина в среднем от 3 до 4 мг⁰/о, тогда как по Шерман аналогичные цифры равны 12—14 мг⁰/о. Такое замечное расхождение объясняется различной дозировкой и возрастом наших больных.

Количество выделяемого акрихина на 100 см³ мочи в среднем равняется для детей возраста с 3 х до 5 лет 0,0012 мг⁰/о; в возрасте от 5 до 10 лет—0,007 мг⁰/о и в возрасте свыше 10 лет—0,033 мг⁰/о; последняя цифра совершенно тождественна с данными, полученными Шерман.

Выводы

1. Акрихин появляется в моче в первые двенадцать часов после начала лечения, а именно: у детей до 1 года в среднем через 5 часов, от 1 до 3-х лет—через 5½-6 часов, от 3 до 5 лет—через 5-6 часов, от 5 до 10 лет—через 6-7 часов, у детей старше 10 лет—через 10—12 часов.

2. Заканчивается выделение акрихина у детей до 1 года через 6 дней, от 1 до 3 лет—через 8 дней, от 3 до 5 лет—через 10 дней, от 5 до 10 лет—через 12 дней и у детей старше 10 лет—через 15—18 дней.

3. На основании полученных нами данных возможно рекомендовать сокращение срока перерыва между циклами лечения у детей до 1 года—до 6 дней, у детей от 1 до 3-х лет—до 8 дней.

4. Максимум выделения акрихина с мочей падает на первый день, реже—на второй день после окончания акрихинотерапии и последний день приема препарата.

Поступила 3.V.1939.