

75-98 Кировского ЦНТИ. – Киров: ЦНТИ, 1998. – 3 с.

Эпштейн А.М.

УРОВЕНЬ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ИЗОНИАЗИДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗом ЛЕГКИХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПИНЕТЕНЦИАРНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

ГОУ ВПО «Кировская ГМА Росздрава», г. Киров

Общеизвестно, что эффективность применения химиотерапевтических средств обусловлена скоростью их всасывания, характером связывания с белками, распределением в тканях, взаимодействием с рецепторами и органеллами клеток, метаболизмом и временем выведения. В частности, фармакокинетику изониазида в значительной степени определяет N-ацетилтрансфераза, осуществляющая конъюгационные метаболические превращения путем ацетилирования аминогруппы, входящей в состав его молекулы. Изониазид в ацетилированной форме гораздо менее активен терапевтически, иначе ацетилирование – эффективный механизм инактивации этого препарата (Харрис Г., 1973). Действительно, вскоре после начала широкого применения изониазида для лечения туберкулёза было выявлено, что скорость его инактивации (ацетилирования) у больных неодинакова. Это в свою очередь ведет к поливалентности химиотерапевтического эффекта и появлению у определенной категории (медленных ацетиляторов) побочных токсических синдромов (Hughes H.B, 1953). Сообщения о результатах изучения уровня ацетилирования изониазида у больных туберкулёзом немногочисленны, хотя выявлено, что скорость ацетилирования зависит от генетических (Тенцова А.И., 1981) и средовых факторов (Косенков К.У., Байнашиева Т.И., 1984). В этой связи весьма актуально изучение скорости ацетилирования изониазида у такой трудно поддающейся лечению группы больных туберкулёзом как лица, находящиеся в исправительных учреждениях, в целях проведения коррекции химиотерапии и уточнения тактики лечения.

Метод определения скорости ацетилирования изониазида основан на выявлении соотношения уровня свободного (активного) изониазида к уровню связанного (ацетилированного) в суточной моче после приёма тест-дозы препарата (0.45). Свободный изониазид в кислой среде образует с ванадиевокислым аммонием цветное комплексное соединение, интенсивность окраски которого определяется фотоэлектрокалориметрически. Коэффициент скорости ацетилирования «К» выводится исходя из процентного содержания фракций по отношению к принятому количеству. При значениях «К» от 0 до 1 индивидум медленный ацетилятор, от 1 до 7 – быстрый, свыше 7 – быстрейший.

По вышеописанной методике скорость ацетилирования изониазида определена у 50 больных туберкулёзом легких мужчин европеоидной расы, находящихся на лечении в отделении легочной хирургии больницы УИН УВД Кировской области. В

основном это были молодые люди до 45 лет (84%),отягощенные вредными привычками: курением (94%), частым употреблением крепкого чая (92%), злоупотреблением алкоголем (30%). Более 5 лет в местах лишения свободы провели 36(72%). По формам туберкулеза больные подразделялись следующим образом: очаговый – 4(8%), туберкуломы – 21(42%), инфильтративный – 19(38%), фиброзно-кавернозный и кавернозный – 6 (12%). Выраженные признаки активно текущего процесса, представленные в виде выраженных признаков интоксикации, кашля и данных рентгенологического обследования, отмечены у 29(58%). У 6 течение туберкулеза осложнилось развитием пиопневмоторакса с последующим формированием тотальной эмпиемы плевры. Микобактерии туберкулёза в мокроте выявлены у 21(42%), у 18(36%) – двухстороннее распространенное поражение лёгких. Все больные до поступления в хирургическое отделение прошли курсы химиотерапии различной длительности.

После изучения уровня ацетилирования выявлена следующая картина: 34 быстрых ацетиляторов (68%), 7 – быстрейших (14%) и 9 – медленных (18%).

Из 9 медленных ацетиляторов у 7 отмечены туберкуломы, локализовавшиеся в пределах двух сегментов на фоне стабилизированного туберкулезного процесса и у 2 – инфильтративный туберкулёз, в одном случае осложненный формированием острой эмпиемы плевры справа. Микобактерии туберкулеза в мокроте найдены у 3 больных. Побочные явления при приеме изониазида отметили семеро, у пятерых в виде болей в области желудка, двое жаловались на возникновение головных болей. Клинический эффект достигнут у всех больных. Страдающие туберкуломами успешно прооперированы, им выполнены экономные резекции легких без каких-либо осложнений. Больным инфильтративным туберкулёзом проведен курс внутривенной химиотерапии изониазидом в дозе 0.6 в 400.0 мл изотонического раствора в сочетании с внутримышечным введением канамицина 1.0 и пероральным приёмом этамбутола 0.9-1.2. Эмпиема плевры ликвидирована дренированием с последующим промыванием полости антисептиками с введением антибактериальных препаратов. В результате лечения достигнуто рассасывание участков инфильтрации, прекращение бактериовыделения.

Самая большая группа – 34 быстрых ацетилятора была представлена следующими формами туберкулёза: туберкуломы – 12, очаговый туберкулёз – 3, инфильтративный с распадом – 14, фиброзно-кавернозный – 3, кавернозный – 1. Распространенный туберкулёз с поражением обоих легких имел место у 13 (3 – фиброзно-кавернозный, 10 – инфильтративный). Активно текущий процесс в сочетании с выделением микробактерий отмечен у 23, в том числе у 7 больных с туберкуломами. Развитие эмпиемы плевры как

осложнение течения туберкулёза зафиксировано у 3. Частичные резекции легких успешно проведены 11 больным с туберкуломами (1-отказ) и 1 больному с кавернозным туберкулёзом. У больных очаговым туберкулезом клинический эффект медикаментозного лечения был уже получен до поступления в отделение легочной хирургии, показаний для оперативного лечения не было, в виду отсутствия признаков распада и небольшого объёма поражения. 8 больным с распространенным инфильтративным туберкулёзом, наряду с проведением внутривенного капельного введения изониазида (0.6), применены внутрилегочные инстилляции канамицина (0.2-0.25) при помощи игольноструйного инъектора ИСИ-1 в течении двух месяцев. В результате лечения у 6 больных удалось достичь уменьшения инфильтрации, исчезновения полостей распада и симптомов интоксикации, а также прекращения бактериовыделения. Эмпиемы были санированы после промывания полостей через дренаж. В целом клинический эффект от примененного лечения наблюдали только у половины больных.

Группа быстрейших ацетиляторов – 7 больных: туберкулома – 1, очаговый туберкулез – 1, инфильтративный – 3, фиброзно-кавернозный – 2. Активно текущий туберкулёз с наличием бактериовыделения имел место у 5, в том числе распространённый у 2. Эмпиемы плевры отмечены также у 2. Трём больным по поводу туберкуломы, очагового и инфильтративного туберкулёза после подготовки проведены экономные резекции легких. У остальных эффекта от проводимой химиотерапии достичь не удалось. Эмпиемы были санированы, но в легких остались изменения в виде участков инфильтрации с полостями распада.

Различия по возрасту, длительности заболевания и времени нахождения в местах лишения свободы между группами ацетиляторов были недостоверны.

Таким образом, большинству туберкулёзом легких, находящихся в исправительных учреждениях, присуща высокая скорость ацетилирования изониазида, что в свою очередь затрудняет проведение эффективной химиотерапии, сопровождается тяжелым клиническим течением и ведет к формированию распространенных деструктивных форм заболевания. Это диктует необходимость выработки индивидуальной тактики лечения с учетом скорости ацетилирования и чувствительности ВК к антибактериальным препаратам, широкого проведения хирургического лечения туберкулёза быстрым ацетилятором при наличии показаний, а также применение этой группе больных внутрилегочных инстилляций антибактериальных препаратов под высоким давлением при помощи аппарата ИСИ-1.