

УДК: [615+577.21]:616-002.5:615.28

П.Б. Антоненко**ДИНАМІКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВМІСТУ ІЗОНІАЗИДУ В КРОВІ***Одеський національний медичний університет*

Антоненко П.Б. Динаміка лабораторних показників у хворих на туберкульоз в залежності від вмісту ізоніазиду в крові // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 10-13.

Метою роботи було дослідження перебігу туберкульозу легень (ТБЛ) згідно клітинного складу і біохімічних показників крові в залежності від концентрації ізоніазиду (Н). На початку стаціонарного лікування було проведено вимірювання вмісту Н в крові у 73 хворих з вперше діагностованим ТБЛ з наступним аналізом медичних карт в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р. **Встановлено**, що найбільш наочною була різниця вмісту Н через 4 год. після прийому препарату, згідно якої всі хворі були розділені на дві групи. У хворих з низькою концентрацією Н (<2 мкг/мл) як на початку, так і наприкінці лікування відзначались більш виражені патологічні зсуви з боку периферичної крові відносно групи з високою вмістом препаратом (>2 мкг/мл), що свідчить про більшу тяжкість перебігу туберкульозу і меншу ефективність лікування. Найвищий рівень білірубину, тимолової проби наприкінці лікування асоціювався з високою концентрацією Н, що свідчить про більший ризик ураження печінки у хворих на туберкульоз.

Ключові слова: ізоніазид, туберкульоз, лікування

Антоненко П.Б. Динамика лабораторных показателей у больных туберкулезом в зависимости от содержания изониазида в крови // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 10-13.

Целью работы было изучения течения туберкулеза легких (ТБЛ) согласно клеточного состава и биохимических показателей крови в зависимости от концентрации изониазида (Н). В начале стационарного лечения было измерено содержание Н в крови у 73 больных с впервые диагностированным ТБЛ с последующим анализом медицинских карт в Одесском областном противотуберкулезном диспансере в 2012 г. **Установлено**, что наиболее наглядной была разница содержания Н через 4 час. после приема препарата, согласно которой все больные были разделены на две группы. У больных ТБЛ с низкой концентрацией Н (<2 мкг/мл) как в начале, так и при завершении лечения отмечались более выраженные патологические сдвиги со стороны периферической крови по сравнению с группой с высоким содержанием препарата (>2 мкг/мл), что свидетельствует про большую тяжесть течения туберкулеза и меньшую эффективность лечения. Наибольший уровень билирубина, тимоловой пробы при завершении стационарного лечения ассоциировался с высоким содержанием Н, что свидетельствует про больший риск поражения печени у больных ТБЛ.

Ключевые слова: изониазид, туберкулез, лечение

Antonenko P.B. Changes of laboratory indices in patients with tuberculosis according to isoniazid concentration // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 1. – С. 10-13.

The aim of present work was detection of peculiarities of pulmonary tuberculosis (PTB) course according on cellular content of cells count and biochemical markers in the blood depending on isoniazid (H) concentration. At the beginning of in-patient treatment it was performed a measurement of H concentrations in 83 patients with newly diagnosed TB with the subsequent analysis of medical cards in Odessa regional antituberculous dispensary in 2012. It was established that the most evident was the difference in content of H 4 hours after taking the drug according to which all the patients were divided into two groups. In the patients with low H concentration (<2 mcg/ml) at the beginning and at the end of in-patient treatment one can see more prominent disturbance in peripheral blood comparatively to the group with high H concentration (>2 mcg/ml). This fact has proved more severe course and less effective treatment in first group. The highest level of bilirubin, thymol turbidity test in the end of in-patient phase treatment associated with higher level of H that witnessed higher risk of hepatotoxicity in this category of patients.

Key words: isoniazid, tuberculosis, treatment

На сьогоднішній день туберкульоз (ТБ) залишається найбільш частою причиною смерті від інфекційних хвороб в Україні. Згідно літературних даних за 2005–2012 роки захворюваність на всі форми туберкульозу (ТБ) в Україні знизилася з 84,1 до 68,1 на 100 тис. населення, водночас у 2012 р. цей показник збільшилася на 1,3 % порівняно з 2011 роком (68,1 проти 67,2 на 100 тис. населення). Серед особливостей туберкульозного процесу в пострадянських країнах є невпинне поширення хіміорезистентного ТБ, асоціація з ВІЛ-інфекцією, які суттєво погіршують епідемічну ситуації [3,6].

Одним з шляхів подолання хіміорезистентного ТБ є використання індивідуалізованих режимів хіміотерапії, тобто можливість корекції дози або схеми хіміотерапії згідно результатів медикаментозної чутливості збудника ТБ і вмісту протитуберкульозних препаратів в крові хворих [2]. Зокрема, в попередніх дослідженнях було показано істотні відмінності у досягненні терапевтичної концентрації ізоніазиду в залежності від генотипу N-ацетилтрансферази 2 [5]. В літературі наводиться багато свідчень пошире-

ності субтерапевтичної концентрації ізоніазиду [10,12], але дані щодо клінічного значення такої концентрації є контраверсійними [8,11].

Тому **метою даної роботи** було дослідження перебігу туберкульозу легень згідно клітинного складу периферичної крові і біохімічних показників крові в залежності від концентрації ізоніазиду.

Матеріали і методи. Був проведений аналіз медичних карт 73 хворих на туберкульоз легень, що вперше діагностовано, на початку і наприкінці стаціонарного лікування в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012р., з яких 34 (46,6 %) становили жінки, решта - 39 (53,4%) – склали чоловіки. Вік хворих становив від 18 до 73 років (середній вік – 35,9 років). Всі хворі на туберкульоз отримували однакову стандартну терапію, включаючи ізоніазиду, згідно наказу МОЗ України № 384 від 9.06.2006 [1]. Враховували кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, вміст гемоглобін, вміст гемоглобіну в еритроциті (МСНС), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), печінкові проби (загальний білірубін,

аланінамінотрансфераза (АлТ), аспаратамінотрансфераза (АсТ), гама-глутамілтрансфераза (ГТ)).

На першому тижні стаціонарного лікування у хворих на ТБ вимірювали концентрацію ізоніазиду. Забір венозної крові проводили у хворих на туберкульоз через 2, 4, 6 і 24 години після прийому ізоніазиду. Вміст ізоніазиду вимірювали згідно методики Волленберга в модифікації Р.І.Шендерової [7]. Метод базується на здатності ізоніазиду утворювати в кислому середовищі з ванадієвокислим амонієм кольорову комплексну сполуку, інтенсивність забарвлення якої вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при 400 нм. Обрахунок статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми «Primer Biostatistica».

Результати та їх обговорення. На першому етапі ми виокремили групу хворих, які мали субефективну концентрацію ізоніазиду через 2 год. (<3 мкг/мл), 4 год. (<1,5 мкг/мл), 6 год. і 24 год. (<0,5 мкг/мл) [9]. Але виявилось, що лише близько 20% хворих мали субефективну концентрацію на відрізок часу 2-6 часу, що ускладнило їх статистичне порівняння з хворими, які мали

терапевтичну концентрацію.

Тому вирішено було розділити хворих на дві групи згідно концентрації ізоніазиду порівню. Попередньо було встановлено, що найбільш значущою була різниця щодо вмісту ізоніазиду через 4 год. після прийому препарату.

Відповідно до концентрації ізоніазиду через 4 год. після його введення 40 хворих (47,6%) мали концентрацію менш, ніж 2 мкг/мл (0,48-1,99 мкг/мл) (НКІ), решта – 44 хворих (52,4%) мали концентрацію понад 2 мкг/мл (2,02-6,54 мкг/мл) (ВКІ). На жаль, на момент роботи з медичними картами (через півроку після вимірювання концентрації ізоніазиду в крові) 11 з 40 хворих з НКІ все ще перебували на стаціонарному лікуванні, тому ознайомитись з їх медичними картками не вдалось і у подальшому для статистичної обробки було залучено наявні медичні карти 29 хворих.

На початку лікування у хворих з ВКІ рівень гемоглобіну і кількість еритроцитів були на 7,5% (P<0,001; CI=3,84...13,64) і 6,8% (P<0,001; CI=0,15...0,45) вище, ніж у пацієнтів з НКІ відповідно (Табл. 1).

Таблиця 1. Показники «червоної крові» та ШОЕ до початку та після стаціонарного лікування (Mean±SEM)

Група, мкг/мл	N	Кількість еритроц., Т/л	Гемоглобін, г/л	МСНС	Кількість лейкоцитів, Г/л	ШОЕ
НА ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ						
<2,00	29	4,44±0,07	117,64±1,24	276,58±2,10	9,09±0,38	27,00±3,40
>2,00	44	4,74±0,04*	126,38±1,82*	278,19±1,60	8,42±0,26	20,24±2,15
ПІСЛЯ СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ						
<2,00	29	4,34±0,09	122,25±3,75	306,64±8,65@	7,26±0,26@	12,00±1,74@
>2,00	44	4,74±0,05*	125,67±2,13	292,00±3,28@	6,82±0,22@	10,47±1,16@

Примітка (для табл.1-2): *-P<0,05 відносно відповідної групи <2,00мкг/мл; @ -P<0,05 відносно відповідної групи на початку лікування

Водночас середня концентрація гемоглобіну в еритроциті вірогідно не відрізнялась між групами хворих на туберкульоз (P>0,05). У хворих з низьким вмістом ізоніазиду відзначалась дещо більша кількість лейкоцитів в периферичній крові і вища швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), ніж у пацієнтів з високою концентрацією ізоніазиду (P>0,05). Причому середній показник ШОЕ в усіх групах був вищим від норми.

Серед хворих з НКІ на початку лікування спостерігалась менша на 18,2% (P=0,029; CI=0,52...9,62) частка лімфоцитів і більша на 19,2% (P=0,007; CI=-1,48...-0,24) частка моноцитів в лейкоцитарній формулі, ніж у пацієнтів з ВКІ (рис.1). Також серед хворих з високим вмістом ізоніазиду було дещо менший відсоток гранулоцитів, ніж у пацієнтів з низьким вмістом ізоніазиду (P>0,05).

Наприкінці стаціонарного лікування рівень гемоглобіну і еритроцитів у хворих на туберкульоз практично не змінився у порівнянні з початковими показниками (табл.1). Як і на початку лікування у хворих з ВКІ рівень еритроцитів був на 9,2% вищим, ніж у пацієнтів з НКІ (P<0,001; CI=0,21...0,59). В результаті стаціонарного ліку-

вання відбулось зростання середньої концентрації гемоглобіну як в групі з НКІ (+10,9%; P=0,004; CI=-49,84...-10,28), так і в групі з ВКІ (+5,0%; P<0,001; CI=-21,07...-6,55).

Показник ШОЕ на момент виписки у хворих з низьким вмістом ізоніазиду зменшився майже в 2,3 рази (P<0,001; CI=7,35...22,65), у хворих з високим вмістом ізоніазиду - майже в 2 рази (P<0,001; CI=4,29...14,62) відносно початкового рівня (табл.1). Наприкінці стаціонарного лікування у обох групах середній рівень ШОЕ був в межах норми. Серед хворих з низькою і високою концентрацією майже однаково на чверть знизилась кількість лейкоцитів в периферичній крові (P<0,001; CI=0,93...2,27 і CI=0,91...2,75 відповідно).

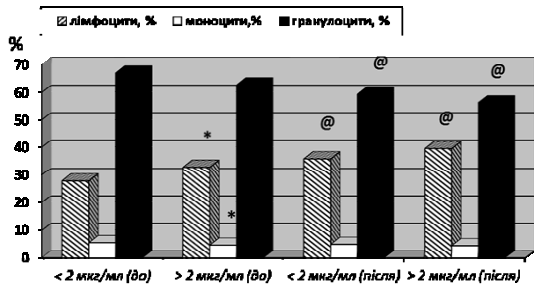


Рис. 1 Склад (%) лейкоцитарної формули на початку (до) і при завершенні (після) стаціонарного лікування згідно концентрації ізоніазиду в крові

Примітка: * - $P < 0,05$ відносно групи з вмістом ізоніазиду < 2 мкг/мл; @ - $P < 0,05$ відносно відповідної групи на початку лікування

В результаті стаціонарного лікування відбулись певні зміни у лейкоцитарній формулі хворих на туберкульоз. Зокрема, зросла частка лімфоцитів – на 28,8% ($P < 0,001$; $CI = -12,32 \dots -3,72$) в групі НКІ і на 19,9% ($P = 0,011$; $CI =$

11,58...-1,52) в групі ВКІ (рис.1). На момент закінчення стаціонарного лікування зміни у кількості моноцитів у лейкоцитарній формулі в усіх групах мали невірогідний характер - деяке зменшення в обох групах ($P > 0,05$).

В результаті стаціонарного лікування знизилась кількість гранулоцитів на 12,6% в групі з НКІ ($P < 0,001$; $CI = 3,32 \dots 11,60$) і на 11,3% в групі з ВКІ ($P = 0,016$; $CI = 1,21 \dots 11,49$). Водночас як на початку, так і наприкінці стаціонарного лікування у хворих з низькою концентрацією було дещо менше лімфоцитів, але більше моноцитів і гранулоцитів в лейкоцитарній формулі, ніж у хворих з високою концентрацією ізоніазиду ($P > 0,05$).

На початку лікування у хворих з НКІ рівень тімолової проби був на 37,8% нижчий ($P = 0,018$; $CI = 0,11 \dots 1,07$), ніж у пацієнтів з ВКІ (табл.2).

Таблиця 2. Біохімічні показники крові до початку та після стаціонарного лікування (Mean±SEM)

Група, мкг/мл	N	Білірубин	Тимолова проба	АлТ	АсТ	ГГТ
НА ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ						
<2,00	29	13,30±0,79	1,56±0,09	19,80±2,32	24,80±1,20	29,42±2,27
>2,00	44	14,80±0,47	2,15±0,19*	22,46±1,63	24,85±1,24	27,27±1,47
ПІСЛЯ СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ						
<2,00	29	10,62±0,23@	2,17±0,15@	24,08±1,67	25,67±1,02	31,50±1,28
>2,00	44	12,04±0,28*@	2,50±0,19	25,67±1,28	27,50±1,02	32,11±1,52@

За всіма іншими біохімічними показниками група з НКІ також мала дещо нижчі показники (загальний білірубин, АлТ, АсТ), ніж у ВКІ ($P > 0,05$).

На момент завершення стаціонарного лікування у хворих як з низькою, так і з високою концентрацією ізоніазиду спостерігалось зниження загального білірубину – на 25,2% ($P = 0,002$; $CI = 1,02 \dots 4,34$) і на 22,9% ($P < 0,001$; $CI = 1,68 \dots 3,84$) відповідно. Також рівень загального білірубину у пацієнтів з НКІ був на 13,4% меншим, ніж в групі ВКІ ($P < 0,001$; $CI = 0,64 \dots 2,20$).

В обох групах спостерігалось зростання показників тімолової проби, особливо у хворих з НКІ (+39,1%; $P < 0,001$; $CI = -0,96 \dots -0,26$), у хворих з ВКІ зростання мало недостовірний характер. Під час стаціонарного лікування відбулось зростання активності маркерів цитолізу – АлТ, АсТ і ГГТ, причому найвищий рівень був у хворих з ВКІ, найнижчий – у хворих з НКІ. У хворих з високим вмістом ізоніазиду рівень ГГТ в результаті стаціонарного лікування зріс на 17,7% ($P = 0,025$; $CI = -9,04 \dots -0,64$).

Табл. 3. Кореляція між концентрацією ізоніазиду і лабораторними показниками на початку та при завершенні стаціонарного лікування

Показники	Розрахункове значення t-критерію	
	на початку лікування	при завершенні лікування
Кількість еритроцитів	1,286	3,283*
Вміст гемоглобіну	-1,445	-0,671
МСН	-3,139*	-3,215*
МСНС	-1,882	-1,396
Кількість лейкоцитів	-0,953	-1,149
Кількість лімфоцитів, %	2,084*	1,199
Кількість моноцитів, %	-2,310*	-0,428
Кількість гранулоцитів, %	-1,760	-1,137
ШОЕ	0,384	-1,643
Загальний білірубин	0,457	3,267*
Тимолова проба	3,007*	3,527*
АлТ	1,408	1,567
АсТ	1,495	2,331*
ГГТ	-1,771	-0,991

Примітка: * $P < 0,05$ (при критичному значенні t-критерію – 1,9876); МСН – середній вміст гемоглобіну

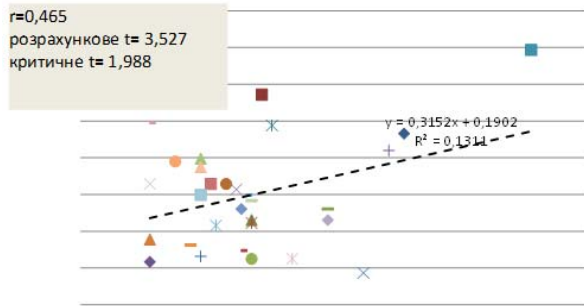


Рис. 2 Кореляція між вмістом ізоніазиду та показником тимолової проби наприкінці стаціонарного лікування (штрихом позначено лінію тренду; по осі абсцис – рівень тимолової проби, по осі ординат – концентрація ізоніазиду)

Отже, було встановлено в результаті стаціонарного лікування незалежно від концентрації ізоніазиду у хворих на ТБ відбулось зниження ШОЕ, кількості лейкоцитів, відносної кількості гранулоцитів, водночас зросла відносна кількість лімфоцитів, що розцінюється як ознака ефективного лікування [4].

Причому у хворих з низькою концентрацією ізоніазиду як на початку, так і наприкінці лікування відзначався найшвидший рівень ШОЕ, найбільша кількість лейкоцитів водночас і найнижча кількість лімфоцитів в лейкоцитарній формулі, що свідчать про більш виражені патологічні зсуви і меншу ефективність лікування. Це було підтверджено позитивною кореляцією концентрації ізоніазиду в крові з відносною кількіс-

тю лімфоцитів і негативною кореляцією з відсотком моноцитів (табл.3). Також підтверджено наявність прямої кореляції між вмістом ізоніазиду і рівнем еритроцитів, водночас негативною кореляції з вмістом гемоглобіну в еритроцитах.

Під час стаціонарного лікування у всіх категорій хворих на туберкульоз легень зросли маркери функціонування печінки (АлТ, АсТ, ГГТ, тимолова проба), водночас вміст білірубіну дещо знизився. Спостерігалась вірогідна позитивна кореляція між вмістом ізоніазиду і показником тимолової проби, рівнем білірубіну (рис.2). Важливо, що найбільші показники ураження печінки – АлТ і особливо ГГТ спостерігались у хворих з ВКІ.

Висновки:

1. У хворих з низькою концентрацією ізоніазиду як на початку, так і наприкінці лікування відзначались більш виражені патологічні зсуви з боку периферичної крові відносно групи з високою вмістом препарату, що свідчить про більшу тяжкість перебігу туберкульозу і меншу ефективність лікування.
2. Найвищий рівень білірубіну, тимолової проби наприкінці лікування асоціювався з високою концентрацією ізоніазиду, що свідчить про більший ризик ураження печінки у хворих на туберкульоз.
3. Визначення вмісту ізоніазиду може допомогти у прогнозуванні ефективності і токсичності протитуберкульозної терапії.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. "Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз" [Текст] : нормативні директивні правові документи. - Київ, 2006. – 87 с.6. Основні засади організації медичної допомоги хворим на туберкульоз (посібник з організаційно-методичної роботи) / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич та [ін.]. / За ред. Ю. І. Фещенка, В. М. Мельника. – К., 2012. – 156 с.
2. Рациональный выбор индивидуализованных режимов химиотерапии для хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів / Н.А. Литвиненко, С.О. Черенько, М.В. Погребна, Ю.О. Сенько та [ін.]// Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - №4(15). – С. 52-57.
3. Резолюція V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України (6–8 листопада 2013 р., м Київ) // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - №4. - С. 5-10.
5. Результати застосування ПАСК в комплексній химиотерапії хворих деструктивним, раніш неефективно лікованим, хіміорезистентним туберкульозом легень / Й.Б. Бялик, Л.М. Циганкова, В.В. Давиденко, І.В. Случ // Український пульмонологічний журнал. – 2006. - №1. – С. 56-60.
6. Фармакокінетика ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання / В. Й. Кресюн, В. В. Філюк, П. Б. Антоненко, К. К. Рогач [та ін.] // Український пульмонологічний журнал». – 2013. - №3. – С. 24-27.
7. Хіміорезистентний туберкульоз: поширеність та профіль стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. - №3. - С. 19-23.
8. Шендерова Р. И. Определение активного тубазида в сыворотке крови методом Вилленберга / Р. И. Шендерова // Лабораторное дело. – 1975. - №2. – С. 114-116.
9. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low- and high-concentration isoniazidmonoresistant tuberculosis / Tsai-Yu Wang, Shu-Min Lin, Shian-Sen Shie, Pai-Chien Chou // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 1-6.
10. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana / S. Chideya, C. A. Winston, C. A. Peloquin [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48, N12. – P. 1685-1694.
11. Pharmacokinetics and serum concentrations of antimycobacterial drugs in adult Turkish patients / A. Babalik, I.H. Ulus, N. Bakirci, T. Kuyucu [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol.17, N 11. – P. 1442-1447.
12. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes / J.G. Pasipanodya, H. McIlleron, A. Burger, P.A. Wash [et al.] // J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 208, N9. – P. 1464-73.
13. Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis / A. Babalik, S. Mannix, D. Francis, D. Menzies // Can. Respir. J. – 2011. – Vol.18, N4. – P. 225-229.