

ФТИЗИАТРІЯ

УДК 616.24-002.5-085- 092+616.98:578.828-06

*Ю.Б. Загута**Територіальне медичне об'єднання «ФТИЗИАТРІЯ» у місті Києві***ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІНСУЛІНУ І РЕТАБОЛІЛУ
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ**

Хворі на вперше діагностований туберкульоз в поєднанні з ВІЛ-інфекцією були розподілені на 3 групи. Хворі 1-ї групи (20 осіб) отримували тільки антимікобактеріальну терапію, хворі 2-ї групи (30) – антимікобактеріальну терапію з включенням інсуліну, хворі 3-ї групи (31) – антимікобактеріальну терапію з включенням ретаболілу. Для оцінки функціонального стану мозкового шару наднирників досліджували екскрецію адреналіну і норадреналіну в добовій сечі флюорометричним методом до початку лікування і через 2 місяці. Активність симпатико-адреналової системи до початку лікування в усіх хворих була значно підвищеною, після лікування відбулося вірогідне зниження тону адреналової ланки симпатико-адреналової системи, концентрація адреналіну у хворих 2-ї групи навіть знизилася до рівня здорових осіб. Внаслідок зниження екскреції адреналіну зазнав тенденції до нормалізації коефіцієнт симпатико-адреналової дисоціації: у хворих, які отримували препарати анаболічної дії, цей показник нормалізувався у найбільшому ступені у порівнянні з показником до лікування, а в 2-й групі досяг рівня здорових осіб ($p > 0,05$). Зроблено висновок, що хворим на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, а особливо хворим зі зниженим індексом маси тіла, патогенетично доцільно застосування інсуліну або ретаболілу в період інтенсивної фази лікування туберкульозу.

Ключові слова: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, симпатико-адреналова система, інсулін, ретаболіл.

Удосконалення лікування хворих на ко-інфекцію туберкульоз (ТБ)/ВІЛ є актуальною медичною задачею, оскільки кількість пацієнтів з цією патологією збільшується, а ефективність їх лікування залишається низькою [1]. Виліковування ТБ вдається досягти лише у третини пацієнтів, у решти ТБ рецидивує (до 20 %) або хворі помирають протягом одного – трьох років спостереження [2]. Причиною низької ефективності лікування, серед інших, є глибокі розлади функціонування нейроімуноендокринної системи і, як наслідок, різноманітні метаболічні порушення.

Результати вивчення функціонального стану симпатико-адреналової системи (САС) у хворих на ТБ легень вказують на її підвищену активність [3, 4]. У попередніх про-

ведених нами дослідженнях було з'ясовано, що у хворих на ТБ спостерігається активація САС із одночасним вичерпанням її функціональних резервних можливостей, особливо вираженим у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ [5].

Беручи до уваги повідомлення про те, що усунення метаболічних наслідків гіперадреналінемії шляхом застосування β -адреноблокаторів сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування ТБ на 15–20 % [3], можна зробити висновок, що надмірна активація САС у хворих на ТБ є самостійним фактором негативного впливу на перебіг туберкульозного процесу і такий стан цієї адаптаційної системи потребує корекції. Тому застосування патогенетично обґрунтованих

лікарських засобів з метою корекції гормональних розладів і їх несприятливих метаболічних наслідків здатне підвищити ефективність і скоротити строки лікування хворих на поєднану патологію ТБ/ВІЛ.

У практиці фтизіатрії в якості засобів патогенетичної терапії традиційно і давно застосовуються препарати з анаболічною дією та інсулін [6]. Але досвід використання цих препаратів стосується лікування ТБ без супутньої ВІЛ-інфекції.

Метаболічні ефекти інсуліну різноманітні і добре вивчені. Гормон впливає на всі види обміну речовин практично в усіх органах і тканинах, у клітинах під дією інсуліну зростає поглинання глюкози, важливе місце у фармакодинаміці інсуліну займає активація ним механізмів транспорту різних речовин через клітинну мембрану: крім підвищення проникності клітинних мембран для глюкози, інсулін поліпшує їх проникність для амінокислот, жирних кислот, електролітів [7].

Шляхом модуляції ферментативної активності інсулін викликає також активацію гексокіназної реакції, ключових ферментів аеробного механізму утилізації глюкози, пентозофосфатного циклу, глікоген-синтетази глікогенолізу, глюкуронатного і сорбітолового шляху обміну глюкози [8].

Інсулін є потужним гормоном анаболічної дії, стимулює синтез білка, ліпідів, рибонуклеотидів (АТФ, креатинфосфат), нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), жирних кислот, тригліцеридів, інгібує кетогенез, має мітогенну активність. Нормалізація окислення глюкози у циклі трикарбонових кислот за участі інсуліну сприяє утворенню макроергічних сполук, зокрема, аденозинтрифосфату, що підтримує ергетичний баланс клітин. Мітогенний вплив інсуліну сприяє регенеративним процесам і покращенню імунної відповіді, функціонального стану печінки і процесів мікроциркуляції.

Даних про застосування в комплексному лікуванні хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ інсулінотерапії нами не знайдено.

В деяких джерелах інформації знайдено повідомлення про доцільність застосування анаболічних стероїдів при кахексії, пов'язаній з ВІЛ/СНІДом, але автори не повідомляють, чи ефективна ця методика при поєднанні ТБ/ВІЛ [9]. Анаболічні стероїди посилюють синтез структурних і ферментних білків, ДНК і РНК, глікогену, тобто їх ефекти є системними і подібними до ефекту інсуліну.

Метою дослідження було вивчити вплив інсуліну і ретаболілу на функціональний стан САС у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Матеріал і методи. Обстежений 81 хворий на вперше діагностований ТБ легень І клінічної категорії, поєднаний з ВІЛ-інфекцією, віком від 19 до 50 років. Обстеження здійснювали до початку лікування при надходженні до стаціонара і через 2 місяці від початку лікування. Хворі були розподілені на три групи: 1-ша – контрольна (20 осіб), і дві основні групи: 2-га – 30 хворих, 3-тя – 31 хворий. Хворі контрольної групи отримували тільки стандартизовану антимікобактеріальну терапію, хворі 2-ї групи – антимікобактеріальну терапію з включенням до неї інсуліну, 3-ї групи – антимікобактеріальну терапію з включенням ретаболілу. За характером туберкульозного процесу склад груп був ідентичним, достовірність різниці за різними характеристиками туберкульозного процесу $p > 0,05$. Для оцінки функціонального стану мозкового шару наднирників досліджували екскрецію адреналіну і норадреналіну в добовій сечі хворих флюорометричним методом. Зазначені дослідження також були проведені у 24 здорових осіб аналогічної статі і віку.

Ретаболіл призначали за наступною методикою: при надходженні до стаціонара на початку інтенсивної фази лікування по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижні. Курс лікування складав 2 місяці. Інсулін призначали за методикою, запропонованою в роботі [10]. На відміну від відомої традиційної методики патогенетичного лікування ТБ з використанням інсуліну, яку застосовують у фтизіатрії багато десятиліть [6], з традиційними дозами 4 – 6 – 8 ОД/добу у фазі продовження основного курсу лікування ТБ строком 1 – 1,5 місяця, за методикою, запропонованою в роботі [10], рекомендується застосовувати інсулінотерапію більш високими дозами і в інтенсивній фазі лікування. Однак така методика була використана лише у хворих на ТБ з доклінічними порушеннями глікемії без ВІЛ/СНІДу. Взагалі ж при різних захворюваннях, які супроводжуються виснаженням і кахексією, патогенетичне застосування інсуліну з анаболічною метою передбачає його призначення в дозі 0,2 МО/кг маси тіла на добу. В середньому така рекомендована так звана анаболічна доза є приблизно у два рази вищою, ніж та, що традиційно використовувалась у фтизіатрії.

Методика, що застосовувалася нами, полягала в наступному. Хворим на туберкульоз легень у поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом у комплексну протитуберкульозну терапію включали інсулін короткої дії (нами використовувався інсулін Актрапід виробництва фірми «Ново-Нордск» (Данія) щоденно строком 2 місяці. Інсулін призначався підшкірно, починаючи з добової дози 0,1 МО/кг маси тіла, і протягом тижня добова доза поступово підвищувалась до 0,2 МО/кг маси тіла, залишаючись такою до закінчення лікування. Добова доза інсуліну розподілялася на три прийоми – за 20 хвилин перед сніданком, обідом і вечерею у співвідношенні 2:3:1 відповідно. Введення інсуліну короткої дії перед основними прийомами їжі є фізіологічним, його дія співпадає з піками постпрандіальної глікемії і максимального навантаження на інсулярний апарат хворого з мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемії в періодах між прийомами їжі.

Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Застосування різних видів лікування вплинуло на стан САС, активність якої, за результатами визначення екскреції адреналіну і норадреналіну в сечі, була до початку терапії значно підвищеною (таблиця). Як бачимо із даних

адреналіну у хворих 2-ї групи навіть наблизилася до рівня здорових осіб ($p_5 > 0,05$). За рахунок зниження саме екскреції адреналіну зазнав тенденції до нормалізації коефіцієнт симпатико-адреналової дисоціації: у хворих усіх груп, які отримували препарати анаболічної дії, цей показник нормалізувався у найбільшому ступені в порівнянні з показником до лікування, а в 2-й групі досяг рівня здорових осіб ($p_5 > 0,05$).

Концентрація норадреналіну, яка й до початку лікування у хворих усіх груп знаходилася в межах нормальних значень, після лікування суттєвих змін не зазнала.

Таке зниження активності САС в її адреналовій ланці на тлі комплексної антибактеріальної терапії, коли відбувається зменшення дії стресового чинника захворювання з притаманними йому факторами гіпоксії та інтоксикації, є закономірним, і очікуваний зв'язок її зниження з показниками ефективності лікування мав місце. Але при цьому застосовані методики лікування з використанням препаратів анаболічної дії сприяли більш значному, ніж це спостерігалось за їх відсутності, зниженню активності САС з одночасним відновленням її функціональних резервних можливостей щодо реалізації реакцій стресової адаптації. Зазначені зміни

Концентрація адреналіну і норадреналіну в сечі здорових осіб і хворих 1, 2 та 3-ї груп до і після лікування ($M \pm t$)

Група хворих	Адреналін, нМ/добу	Норадреналін, нМ/добу	Коефіцієнт адреналін/норадреналін
Здорові особи (n=24)	24,6±1,8	120,5±6,3	0,21±0,03
1-ша (n=20)			
до лікування	112,2±4,3	134,5±4,7	0,83±0,05
після лікування	48,6±4,8	140,8±7,8	0,34±0,03
	$p_1 < 0,05$; $p_4 < 0,05$	$p_1 > 0,05$; $p_4 > 0,05$	$p_1 < 0,05$; $p_4 < 0,05$
2-га (n=30)			
до лікування	104,6±5,5	149,2±5,3	0,70±0,04
після лікування	32,4±4,3	142,5±9,1	0,23±0,04
	$p_2 < 0,05$; $p_5 > 0,05$	$p_2 > 0,05$; $p_5 > 0,05$	$p_2 < 0,05$; $p_5 > 0,05$
3-тя група (n=31)			
до лікування	101,8±5,7	146,7±5,9	0,69±0,05
після лікування	44,3±3,5	148,5±12,5	0,29±0,04
	$p_3 < 0,05$; $p_6 < 0,05$	$p_3 > 0,05$; $p_6 > 0,05$	$p_3 < 0,05$; $p_6 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників у хворих до і після лікування: p_1 – 1-ї групи, p_2 – 2-ї групи, p_3 – 3-ї групи. Вірогідність різниці значень показників після лікування: p_4 – здорових і хворих 1-ї групи, p_5 – здорових і хворих 2-ї групи, p_6 – здорових і хворих 3-ї групи.

таблиці, через 2 місяці після лікування у хворих усіх трьох груп знизилася деякі показники активності САС.

Так, після лікування вірогідно знизився тонус адреналової ланки САС, концентрація

найбільше проявилися у хворих, які отримували інсулінотерапію.

Можна стверджувати, що само по собі зниження активності САС в більшій мірі сприяло ослабленню проявів інсулінорезис-

тентності, посиленого глюконеогенезу та глікогенолізу і відновленню метаболічної рівноваги на рівні організму, оскільки існує також непрямий шлях інгібування секреції інсуліну катехоламінами через стимуляцію системи глюкагону [11]. Особливо, як це відбувалось у хворих 2-ї групи, цей ефект проявився одночасно з поліпшенням функції інсулярного апарату та перериванням інших важливих ланок патогенезу гормонально-метаболічних порушень.

Зниження активності САС також підтверджує правильність обраної нами методики застосування інсуліну, при якій були відсутні клінічні прояви гіпоглікемії, яка є потужним активатором САС. Ми вважали важливою умовою ефективності лікування відсутність гіпоглікемічних проявів, оскільки клінічні симптоми гіпоглікемії (виникають при зниженні глікемії від 3,2 ммоль/л або при швидкому зниженні глікемії, навіть і при її вищих показниках [12]) супроводжуються підвищенням тонуусу САС і продукції контрінсулінових гормонів, нарощування ефектів яких ми вважали вкрай небажаними.

Щодо більш значного зниження активності САС під впливом препаратів з анабо-

лічною активністю, то відіграла роль і більш виражена позитивна динаміка клінічного перебігу туберкульозного процесу, обумовлена сумою фармакодинамічних ефектів інсуліну і ретаболілу, серед яких поліпшення утворення і збільшення накопичення макроергічних сполук та резервування енергетичних запасів у вигляді глікогену в печінці і м'язах та ліпідів у жировій тканині, що відбулося у хворих під впливом застосованих нами методів корекції, особливо виражене при призначенні інсулінотерапії. Про це також опосередковано свідчило достовірне підвищення індексу маси тіла у досліджуваних хворих.

Переносимість інсуліну і ретаболілу була задовільною, побічних дій цих препаратів не спостерігалось.

Висновки і практичні рекомендації.

Комплексне лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією, із застосуванням інсуліну і ретаболілу сприяє зниженню активності й покращенню функціонального стану симпатико-адреналової системи. Хворим на ТБ/ВІЛ, а особливо зі зниженим індексом маси тіла, патогенетично доцільно застосувати інсулін або ретаболіл в період інтенсивної фази лікування туберкульозу.

Список літератури

1. Черенько С.О. Чинники ризику гепатотоксичних реакцій у хворих з новими випадками коінфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В і/або С / С.О. Черенько, Л.Я. Манів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 2. – С. 62–65.
2. Марченко Н.А. Особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу у ВІЛ-інфікованих залежно від стану імунної системи / Н.А. Марченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 59–65.
3. Родина И.Н. Применение β -адреноблокаторов при легочном сердце у больных туберкулезом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.26 «Фтизиатрия» / И.Н. Родина. – М., 1994. – 22 с.
4. Сухова Е.В. Поведенческая агрессия больных туберкулезом легких и способ ее коррекции / Е.В. Сухова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 13–17.
5. Особливості функціонального стану симпатико-адреналової системи в залежності від клінічної форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію / Р.Г. Процьок, Ю.Б. Загута, О.Г. Андрєєва, О.Є. Бєгоулев // Матеріали V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. – Київ, 2013. – С. 204.
6. Басов П.В. Патогенетичні засоби в комплексній терапії туберкульозу: Метод. рекомендації / П.В. Басов. – Запоріжжя, 2012. – 22 с.
7. Дедов И.И. Эндокринология / И.И. Дедов. – М.: ГЭОТАР, 2008. – 1072 с.
8. Эндокринология / за ред. П.М. Боднара. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 464 с.
9. Мищенко Н. Анаболические стероиды: ломают стереотипы / Н. Мищенко // Здоров'я України. – 2008. – № 8. – С. 51.
10. Андрєєва О.Г. Ефективність інсулінотерапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень з доклінічними порушеннями вуглеводного обміну / О.Г. Андрєєва // Ендокринологія. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 173–179.
11. Zierath J.R. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle / J.R. Zierath, A. Krook, H. Wallberg-Heriksson // Diabet. – 2000. – Vol. 43. – P. 82–835.

12. Ефимов А.С. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом / А.С. Ефимов, Н.А. Скробонская, С.Н. Ткач. – К.: Здоров'я, 2000. – 248 с.

Ю.Б. Загута

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИНСУЛИНА И РЕТАБОЛИЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Больные с впервые диагностированным туберкулезом в ассоциации с ВИЧ-инфекцией были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы (20 чел.) получали только антимикобактериальную терапию, 2-й группы (30) – антимикобактериальную терапию с включением в нее инсулина, 3-й группы (31) – антимикобактериальную терапию с включением в нее ретаболила. Для оценки функционального состояния мозгового слоя надпочечников применено исследование экскреции адреналина и норадреналина в суточной моче флюорометрическим методом до начала лечения и через 2 месяца. Активность симпатико-адреналовой системы до начала лечения у всех больных была значительно повышенной, после лечения произошло достоверное снижение тонуса адреналового звена симпатико-адреналовой системы, концентрация адреналина у больных 2-й группы приблизилась к уровню здоровых лиц. В результате снижения экскреции адреналина наблюдалась тенденция к нормализации коэффициента симпатико-адреналовой диссоциации: у больных, которые получали препараты анаболического действия, этот показатель нормализовался в наибольшей степени в сравнении с показателем до лечения, а у больных 2-й группы достиг уровня здоровых людей ($p > 0,05$). Сделан вывод, что больным с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, а особенно больным со сниженным индексом массы тела, патогенетически целесообразно применение инсулина или ретаболила в период интенсивной фазы лечения туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, симпатико-адреналовая система, инсулин, ретаболит.

Yu.B. Zaguta

CHANGES OF SYMPHATOADRENAL SYSTEM FUNCTIONAL STATUS WITH INSULIN AND RETABOLIL IN COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS/HIV

Patients with newly diagnosed TB associated with HIV were divided into 3 groups. Patients of group 1 (20 patients) received only antimycobacterial therapy, groups 2 (30) – antimycobacterial therapy with insulin, group 3 (31) – antimycobacterial therapy with retabolil. To evaluate the functional state of the adrenal medulla applied research excretion of adrenaline and noradrenaline in the daily urine fluorometric method before treatment and 2 months later. The activity of the sympathoadrenal system prior to treatment in all patients was significantly increased. Patients of all groups after treatment there was a significant decrease in the tone of the adrenal level of sympathoadrenal system, the concentration of adrenaline in patients 2 groups close to the level of healthy people. By reducing the excretion of adrenaline there was a trend toward normalization factor sympathoadrenal dissociation in patients who received drugs anabolic action this figure the maximum change in the direction of normalization compared with the index before the treatment, and in group 2 reached the level of healthy subjects ($p > 0, 05$). Patients with TB/HIV, and in particular patients with a reduced body mass index, pathogenetically appropriate use of insulin or retabolil during the intensive phase of TB-treatment.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, sympathetic-adrenal system, insulin, retabolil.

Поступила 01.09.16