

Ю. Б. Загута

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ З АНАБОЛІЧНОЮ ДІЄЮ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

ТМО "Фтизиатрія", м. Київ

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ С АНАБОЛИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Ю. Б. Загута

Резюме

Цель работы — изучить влияние инсулина и ретаболила на функциональное состояние адrenoкортикальной системы у больных ко-инфекцией туберкулез (ТБ)/ВИЧ.

Материалы и методы. Больные впервые диагностированным ТБ, ассоциированным с ВИЧ, были распределены на 3 группы. Больные 1 группы (20 человек) получали только антимикобактериальную терапию, больные 2 группы (30 человек) — антимикобактериальную терапию с инсулином, больные 3 группы (31 человек) — антимикобактериальную терапию с ретаболилом. До начала лечения и через 2 месяца исследовалась концентрация кортизола и адrenoкортикотропного гормона (АКТГ) в крови.

Результаты и обсуждение. Функциональное состояние адrenoкортикальной системы у больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ имеет признаки истощения механизмов стрессовой адаптации. После лечения у больных всех групп происходило снижение базальной кортизолемии, но только у больных 2 группы это снижение было достоверным. Нормализации концентрации кортизола до уровня здоровых людей не наступало даже у больных этой группы.

Аналогичные изменения выявлены в концентрации АКТГ: во всех группах больных произошло снижение его концентрации, но достоверным в сравнении с показателем до лечения оно было лишь у больных 2 и 3 групп. Только у больных 2 группы концентрация АКТГ достигла уровня здоровых лиц. После лечения с применением анаболических препаратов наблюдалось значительное уменьшение диссоциации между гормонами. Полученные результаты показали восстановление функции коры надпочечников.

Выводы. Комплексное лечение больных впервые диагностированным ТБ легких, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, с применением инсулина и ретаболила способствует улучшению функционального состояния адrenoкортикальной системы, восстановлению функции коры надпочечников. Этой категории больных целесообразно применять в период интенсивной фазы лечения инсулин или ретаболил.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, адrenoкортикальная система, инсулин, ретаболил.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 3, С. 49–52.

Загута Юлія Борисівна
Директор ТМО «Фтизиатрія» у місті Києві
35, вул. Васильківська, 03022, м. Київ
Тел.: (044) 257-51-73, tmotbckiev@ukr.net

INFLUENCE OF ANABOLIC DRUGS ON ADRENOCORTICAL SYSTEM FUNCTION IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS/HIV CO-INFECTION

Yu. B. Zaguta

Abstract

Aim: to study the effect of insulin and retabolil on the adrenocortical system function in patients with tuberculosis (TB) / HIV co-infection.

Materials and methods. Patients with newly diagnosed TB associated with HIV were divided into 3 groups. Patients of group 1 (20 patients) received only antimycobacterial therapy; group 2 (30 patients) — antimycobacterial therapy in combination with insulin; group 3 (31 patients) — antimycobacterial therapy in combination with retabolil. Prior to start of treatment and two months after its completion cortisol concentration and adrenocorticotrophic hormone levels were measured.

Results and discussion. Function of adrenocortical system in patients with TB / HIV is characterized by exhausted stress adaptation mechanisms. After treatment in patients of all groups there was a decrease of basal cortisol level, but only in patients of group 2 this reduction was significant. Normal cortisol concentration as observed in healthy individuals was not achieved even in patients of this group.

Similar disturbances were revealed for adrenocorticotrophic hormone concentration as well. In patients from all groups there was a decrease in its concentration. But only in patients from groups 2 and 3 it was significant comparing with baseline value before treatment. Only in group 2 patients adrenocorticotrophic hormone concentration reached a normal range. A significant decrease in the dissociation between hormones was observed after treatment with anabolic drugs. The results confirmed a restoration of adrenal cortex function.

Conclusion. Complex treatment of patients with newly diagnosed pulmonary TB associated with HIV using insulin and retabolil improved the adrenocortical system function and restored the function of adrenal cortex. Insulin or retabolil are indicated in these patients during the intensive phase of chemotherapy.

Key words: tuberculosis, HIV infection, adrenocortical system, insulin, retabolil.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 3:49–52.

Yulia B. Zaguta
Head of Kyiv city TMU Phthisiology
35, Vasylykivska str., 03022, Kyiv
Tel.: (044) 257-51-73, tmotbckiev@ukr.net

Гіпофізарно-адrenoкортикальна система є найбільш важливою системою реагування організму на стресові чинники, до яких, серед інших, відносяться інфекційні захворювання, і від адекватної відповіді цієї системи у великій мірі залежить їх перебіг і наслідки. У попередніх проведених нами дослідженнях було з'ясовано, що у хворих на туберкульоз (ТБ) спостерігається активація адrenoкортикальної системи з одночасним вичерпанням її функціональних резервних

можливостей, особливо вираженим у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ [5, 7]. Тому своєчасне приєднання до антимікобактеріальної терапії хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ патогенетично обґрунтованих лікарських засобів з метою корекції гормональних розладів та їх несприятливих метаболічних наслідків, здатно підвищити ефективність і скоротити строки лікування поєднаної патології ТБ/ВІЛ.

У практиці фтизиатрії в якості засобів патогенетичної терапії традиційно і давно застосовуються препарати з анаболічною дією та інсулін [2]. Але досвід використання

цих препаратів стосується лікування ТБ без супутньої ВІЛ-інфекції.

Метаболічні ефекти інсуліну різноманітні (він впливає на всі види обміну речовин практично у всіх органах і тканинах), і на теперішній час є достатньо добре вивчені. В 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 [3].

Шляхом модуляції ферментативної активності інсулін викликає також активацію гексокіназної реакції, ключових ферментів аеробного механізму утилізації глюкози, пентозофосфатного циклу, глікогенсинтетази [4], глікогенлізу, глюкуронатного і сорбітолового шляху обміну глюкози.

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

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

В деяких джерелах інформації ми знайшли 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 [6]. Анаболічні стероїди посилюють синтез структурних і ферментних білків, ДНК і РНК, глікогену, тобто їх ефекти є системними і подібними до інсуліну.

Мета роботи — вивчити вплив інсуліну і ретаболілу на функціональний стан аденокортикальної системи у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ.

Матеріали та методи

Для вирішення поставленої задачі було обстежено 81 хворого на вперше діагностований ТБ легень І клінічної категорії, поєднаний з ВІЛ-інфекцією, віком від 19 до 50 років. Хворі перебували на лікуванні у комунальному закладі „Павлоградський протитуберкульозний диспансер” Дніпропетровської області.

Обстеження хворих здійснювалося до початку лікування при надходженні до стаціонару і через 2 місяці від початку лікування. Хворі були розподілені на групу 1 (контрольна) кількістю 20 осіб, і дві основні групи, з яких групу 2 склали 30 хворих, а групу 3 склав 31 хворий. Хворі контрольної групи отримували тільки стандартизовану антимікобактеріальну терапію, хворі групи 2 — антимікобактеріальну терапію з включенням в неї інсуліну, хворі групи 3 — антимікобактеріальну терапію з

включенням ретаболілу. За характером туберкульозного процесу склад груп був ідентичним.

З метою оцінки функціонального стану аденокортикальної системи за показниками вмісту кортизолу визначалася глюкокортикоїдна функція надниркових залоз а також концентрація аденокортикотропного гормону (АКТГ) радіоімунологічним методом. Забір крові для проведення визначення концентрації кортизолу і АКТГ проводився у всіх хворих з 7 по 9 годину ранку, коли його концентрація в крові згідно циркадного ритму секреції цих гормонів є найвищою і у 2–5 разів перевищує їх секрецію у вечірні години.

Вищезазначені дослідження також були проведені у 24 здорових осіб аналогічної статі і віку.

При виборі препарату для здійснення терапевтичного втручання ми спиралися на наступні теоретичні дані. Оскільки найбільш цінними у терапевтичному відношенні є анаболічні стероїди, які мають найбільший анаболічний індекс як показник переваги анаболічної активності над андрогенною, ми зупинили свій вибір на ретаболілі, у якого анаболічний індекс є одним з найвищих серед препаратів цієї групи. Ретаболіл є синтетичним похідним тестостерону, анаболічним стероїдом пролонгованої дії для системного застосування. Дорослим особам ретаболіл зазвичай призначається в дозі 25–100 мг 1 раз на 2–3 тижня, загальний курс лікування зазвичай в середньому складає 8–10 ін'єкцій. Ретаболіл має суттєву перевагу перед іншими препаратами цієї групи у зв'язку зі зручністю застосування, оскільки вводиться тільки кілька разів на місяць. Хворим 3 групи ретаболіл призначався за наступною методикою: при поступленні до стаціонару на початку інтенсивної фази лікування по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижня. Курс лікування складав 2 місяця.

Інсулін призначався за методикою, запропонованою О. Г. Андреевої [1]. На відміну від відомої традиційної методики патогенетичного лікування ТБ з використанням інсуліну, яку застосовують у фтизіатрії багато десятиліть [2], з традиційними дозами інсуліну 4–6–8 ОД/добу у фазі продовження основного курсу лікування ТБ строком 1–1,5 місяця, за методикою, запропонованою О. Г. Андреевої [1] рекомендується застосовувати інсулінотерапію більш тривало, вищими дозами і в інтенсивній фазі лікування. Однак використали таку методику 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 2 рази вищою, ніж та, що традиційно використовувалася у фтизіатрії.

Методика, що застосовувалася нами, полягала в наступному: хворим на туберкульоз легень у поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом у комплексну протитуберкульозну терапію включався інсулін короткої дії (нами використовувався людський, як найменш алергогенний, інсулін Актрапід виробництва фірми „Ново-Нордиск”, (Данія) щоденно строком 2 місяця. 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.

Порівняння значень величин різних показників між групами хворих та оцінка достовірності відмінностей вивчалися з застосуванням *t*-критерію Ст'юдента. Критичний рівень значимості (*P*) при оцінці статистичних гіпотез приймали дорівнюючим 0,05.

Результати і обговорення

Після застосування інсуліну і ретаболілу у зіставимих групах хворих на протязі однакового терміну (2 місяці) по закінченні лікування із застосуванням цих анаболічних препаратів були повторно визначені показники, які характеризують стан адренкортикальної системи, і за отриманими даними проведена порівняльна оцінка впливу обох препаратів.

Зміни функціонального стану гормональних систем адаптації у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ з вираженим ступенем імуносупресії мають ознаки виснаження механізмів стресової адаптації і свідчать про розвиток кататоксичного стану (третя стадія загального адаптаційного синдрому, дистрес), що не може не чинити негативного впливу на перебіг туберкульозного процесу, тому очікувано, що застосування препаратів, які усувають зазначені порушення, сприятиме підвищенню ефективності лікування ТБ у хворих на поєднану патологію.

Динаміка змін концентрації кортизолу і АКТГ хворих трьох груп, у яких були застосовані різні види лікування, через 2 місяці від початку лікування представлена у табл. В процесі лікування у хворих усіх груп відбувалося зменшення показника базальної кортизолемії в порівнянні з показником на початку лікування, але лише у хворих 2 групи це зниження виявилось достовірним ($p_2 < 0,05$), проте, нормалізації концентрації кортизолу у крові не наступало навіть у хворих цієї групи, оскільки різниця з рівнем кортизолу здорових осіб зберігалася у хворих всіх груп.

Це свідчить про функціональне напруження адренкортикальної системи, яке зберігається і після двохмісячного антимікобактеріального лікування, віддзеркалюючи наявність інтоксикаційного та гіпоксичного синдрому, який за цей період лікування не усувається, а лише зменшується.

Аналогічної направленості змін зазнала концентрація у крові АКТГ: у всіх трьох групах хворих відбулося зменшення його вмісту, але достовірним у порівнянні з показником до лікування воно було лише у хворих 2 і 3 групи і лише у хворих 2 групи (пацієнти, які отримували інсулінотерапію) концентрація АКТГ перестала досто-

вірно відрізнятися від такої у здорових осіб ($p_5 > 0,05$). Щодо відношення кортизол/АКТГ, то після лікування із застосуванням анаболічних препаратів відбулося значне зменшення дисоціації між цими гормонами та наближення їх значень до показників здорових осіб, особливо у хворих 2 і 3 груп. Отримані результати засвідчили відновлення функції, в першу чергу, функції кори наднирників.

Беручи до уваги всю складність взаємозв'язків у регуляторній системі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники щодо відновлення адаптаційного потенціалу цієї важливої системи стресової адаптації, крім поліпшення функціонального стану кори наднирників, відіграли роль і інші чинники, обумовлені фармакодинамічними ефектами інсуліну і ретаболілу, серед яких — поліпшення утворення та 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 цих хворих.

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

Висновки

Комплексне лікування хворих на вперше діагностований ТБ легень, асоційований з ВІЛ-інфекцією, із застосуванням інсуліну і ретаболілу сприяє покращенню функціонального стану адренкортикальної системи: значно зменшує дисоціацію між кортизолом і АКТГ, сприяє відновленню функції кори наднирників, а у хворих, які отримували інсулін, відбувається достовірне зниження й базальної кортизолемії. Хворим на ТБ/ВІЛ, а особливо хворим зі зниженим індексом маси тіла, доцільне застосування інсуліна або ретаболіла в період інтенсивної фази в якості патогенетичного методу лікування.

Таблиця

Вміст кортизолу і АКТГ у хворих 1, 2, 3 груп після лікування ($M \pm m$)

| Групи хворих | Кортизол, нмоль/л | АКТГ, пг/мл | Кортизол/АКТГ |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Здорові особи (n = 24) | 245,2 ± 11,6 | 29,9 ± 2,4 | 8,21 ± 0,35 |
| 1 група (n = 20) до лікування | 434,6 ± 19,9 | 71,6 ± 4,4 | 5,67 ± 0,23 |
| після лікування | 387,6 ± 23,7 | 64,8 ± 3,1 | 5,15 ± 0,28 |
| | $p_1 > 0,05, p_4 < 0,05$ | $p_1 > 0,05, p_4 < 0,05$ | $p_1 > 0,05, p_4 < 0,05$ |
| 2 група (n = 30) до лікування | 419,8 ± 18,5 | 75,3 ± 5,1 | 5,57 ± 0,31 |
| після лікування | 335,7 ± 20,6 | 36,5 ± 2,4 | 9,19 ± 0,42 |
| | $p_2 < 0,05, p_5 < 0,05$ | $p_2 < 0,05, p_5 > 0,05$ | $p_2 < 0,05, p_5 > 0,05$ |
| 3 група (n = 31) до лікування | 416,4 ± 17,8 | 74,5 ± 4,9 | 5,58 ± 0,25 |
| після лікування | 369,5 ± 21,7 | 44,8 ± 1,9 | 8,24 ± 0,35 |
| | $p_3 > 0,05, p_6 < 0,05$ | $p_3 < 0,05, p_6 < 0,05$ | $p_3 < 0,05, p_6 > 0,05$ |

Примітки — достовірність різниці значень показників до і після лікування: p_1 — хворих 1 групи, p_2 — хворих 2 групи, p_3 — хворих 3 групи. Достовірність різниці значень показників після лікування: p_4 — здорових та хворих 1 групи, p_5 — здорових та хворих 2 групи, p_6 — здорових та хворих 3 групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрєєва, О. Г. Ефективність інсулінотерапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень з доклінічними порушеннями вуглеводного обміну [Текст] / О. Г. Андрєєва // *Ендокринолог.* — 2005. — Т. 10, № 2. — С. 173–179.
2. Басов, П. В. Патогенетичні засоби в комплексній терапії туберкульозу: метод. рекомендації [Текст] / П. В. Басов // Запоріжжя, 2012. — 22 с.
3. Дедов, И. И. *Эндокринология* [Текст] / И. И. Дедов. — Москва: ГЭОТАР, 2008. — 1072 с.
4. *Эндокринология* [Текст] / За ред. П. М. Боднара. — Вінниця: Нова книга, 2010. — 464 с.
5. Загута, Ю. Б. Вплив застосування інсуліну на клінічні показники при комплексному лікуванні хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Ю. Б. Загута // Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики : Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. — К., 2015. — С. 44–46.
6. Мищенко, Н. Анаболические стероиды: ломая стереотипы [Текст] / Н. Мищенко // *Здоров'я України.* — 2008. — № 8. — С. 51.
7. Процюк, Р. Г. Функциональный стан адренкортикальной системы у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Р. Г. Процюк, Ю. Б. Загута, О. Є. Бегоулев // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* — 2015. — №1. — С. 20–23.

REFERENCES

1. Andreyeva OG. *Effektivnist insulinoterapiyi pry likuvanni khvorykh na tuberkuloz legen z doklinichnyimi porushennyamy vuglevodnogo obminu* (The effectiveness of insulin in the treatment of pulmonary tuberculosis in patients with preclinical carbohydrate metabolism disorders). *Endokrynol.* 2005;No 2(10):173–179.
2. Basov PV. *Patogenetychni zasoby v kompleksniy terapiyi tuberkulozu: metod. rekomendatsiyi* (Pathogenetic agents in the treatment of tuberculosis: guidelines). *Zaporizhzhya.* 2012;22 p.
3. Dyedov II. *Endokrinologiya* (Endocrinology). Moscow: GEOTAR. 2008;1072 p.
4. Bodnar PM. *Endokrynologiya* (Endocrinology). Vinnytsya: Nova knyga. 2010;464 p.
5. Zaguta YuB. *Vplyv zastosuvannya insulynu na lkinichni pokaznyky pry kompleksnomu likuvanni khvorykh na ko-infektsiyu tuberkuloz/VIL. Riven efektyvnosti ta neobkhdnist vplyvu medychnoyi nauky na rozvytok medychnoyi praktyky: materialy mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi* (Effect of insulin on clinical parameters with treatment of patients co-infected TB / HIV. Level of efficiency and the need to influence the development of medical science medical practice: Materials of international scientific conference). Kyiv. 2015; 44–46.
6. Mishchenko N. *Anaboliticheskiye steroidy: lomaya stereotipy* (Anabolic steroids: breaking the patterns). *Zdorovya Ukrainy.* 2008;No 8:51.
7. Protsyuk RG, Zaguta YuB, Byegoulyev OYe. *Funktsionalnyy stan adrenokortikalnoyi systemy u khvorykh na ko-infektsiyu tuberkuloz/VIL* (Functional status adrenocortical system in patients coinfectd with TB/HIV). *Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya.* 2015;No 1:20–23.