

УДК: 616.24-002.5-08:615.357

**Куліш М.В., Ярешко А.І.**

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ АТФ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна,

*У 284 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, із яких 1-ша група отримувала протитуберкульозні препарати (ПТП) з преднізолоном, 2-га – ПТП з преднізолоном і АТФ, а 3-тя – тільки ПТП, з метою визначення ефективності поєднання хіміотерапії з преднізолоном і АТФ, проведено клініко-статистичний аналіз впливу преднізолону і АТФ на показники гемограми, розсмоктування інфільтрації, абацілювання мокротиння і закриття каверн. Було встановлено, що преднізолон і АТФ є важливими патогенетичними засобом покращення переносимості хіміотерапії, які дозволяють досягти розсмоктування інфільтрації у 87,42% хворих 1-ї групи та 87,8% хворих 2-ї групи, тоді як в контрольній групі – у 70,41% ( $p < 0,05$ ) осіб. В результаті проведеного лікування каверни закрилися у 82,52% та 82,93% хворих 1-ї та 2-ї групи відповідно, показники гемограми нормалізувалися у 86,18% та 90,62% пацієнтів відповідно, у 90,21% та 90,24% осіб відповідно припинилося бактеріовиділення. У хворих 3-ї (контрольної) групи ці показники виявилися нижчими – 63,27% ( $p < 0,05$ ), 69,23% ( $p < 0,01$ ) та 79,59% ( $p > 0,05$ ) відповідно.*

**Ключові слова:** туберкульоз легень, лікування, кортикостероїди, АТФ.

Робота є фрагментом НДР кафедри фтизіатрії: «Клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», номер держреєстрації 0110U008151.

Сьогодні протитуберкульозна хіміотерапія є основною в лікуванні хворих на туберкульоз легень, але є ряд факторів, які сприяють зниженню її ефективності [4,5,7]. Перш за все, це зростання кількості випадків хіміорезистентного туберкульозу [3,8], тому сьогодні велике значення в підвищенні ефективності лікування хворих на туберкульоз відводиться використанню патогенетичних засобів.

Відомо, що тривала туберкульозна інтоксикація призводить до порушень енергетичного обміну в організмі хворого [6]. Внаслідок гіпоксії тканин відбувається компенсаторне підсилення анаеробного гліколізу, накопичення недоокислених продуктів і як наслідок – зниження кількості аденозинтрифосфату (АТФ).

В Полтавському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері протягом багатьох десятиків років використовується розроблений нашою кафедрою метод хіміогормонотерапії туберкульозу [1], який дозволяє прискорити розсмоктування легеневої інфільтрації, покращує переносимість протитуберкульозних препаратів, нормалізує біоритм функції наднирників і не пригнічує імунологічний захист організму.

### **Мета дослідження**

Вивчення ефективності одночасного застосування преднізолону з АТФ в комплексному лікуванні вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під нашим спостереженням перебувало 284 пацієнти, у яких рентгенологічно було діагностовано інфільтративний або дисемінований деструктивний туберкульоз легень. Всі пацієнти

були бактеріовиділювачами, що було підтверджено бактеріоскопічним і культуральним методами дослідження мокротиння.

В залежності від режиму лікування всі пацієнти були розподілені на три групи. В 1 групу ввійшли 146 хворих, які отримували протокольну хіміотерапію з призначенням преднізолону за схемою (20 мг через день, зранку, протягом 2 місяців з відміною препарату без зниження дози). Хворим 2 групи поряд з хіміотерапією і преднізолоном за схемою призначали таб. АТФ-лонг по 20 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця, 3 групу (контроль) склали 98 хворих, які отримували лише хіміопрепарати.

В 1-й групі було 30 (20,98%) жінок і 113 (79,02%) чоловіків, в 2-й – 10 (24,39%) і 31 (75,61%) відповідно, в контрольній – 19 (19,39%) та 79 (80,61%) відповідно ( $p > 0,05$ ). Середній вік хворих 1-ї групи був  $36,71 \pm 1,04$  років, 2-ї –  $35,34 \pm 1,68$ , а в контрольній –  $40,79 \pm 1,26$  років ( $p > 0,05$ ).

Серед хворих 1-ї групи інфільтративний туберкульоз рентгенологічно було встановлено у 50 (34,97%) хворих, дисемінований – у 93 (65,03%) пацієнтів. В 2-й групі – у 15 (36,59%,  $p > 0,05$ ) та 26 (63,41%,  $p > 0,05$ ) хворих відповідно. В 3-й групі – у 27 (27,55%,  $p > 0,05$ ) та 71 (72,45%,  $p > 0,05$ ) хворих відповідно. Отже, за статтю, віком, клінічними формами і поширеністю патологічного процесу групи були ідентичні.

Резистентність МБТ до протитуберкульозних препаратів була встановлена у 88 (61,54%) хворих 1-ї групи та 58 (59,18%,  $p > 0,05$ ) осіб 3-ї групи, тоді як в 2-й групі хіміорезистентних хворих виявилось більше – 34 (82,93%,  $p < 0,001$ ). Серед цих хворих монорезистентність МБТ була вияв-

лена у 33 (37,5%) хворих 1-ї групи, 13 (38,24%) осіб 2-ї та 24 (41,38%,  $p > 0,05$ ) пацієнтів контрольної групи. У 55 (62,5%) хворих 1-ї групи, 21 (61,77%) хворих 2-ї та 34 (58,62%,  $p > 0,05$ ) пацієнтів контрольної груп МБТ виявилися стійкими до двох і більше ПТП, серед них мультирезистентність складала – 19,32%, 20,59% та 12,07% ( $p > 0,05$ ) відповідно.

Всі пацієнти добровільно погодилися на участь в дослідженні. Ефективність лікування визначали за динамікою нормалізації гемограми, припиненням бактеріовиділення, розсмоктуванням інфільтративних та вогнищевих змін або їх ущільненням і загоєнням каверн. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel 2007 [2] з визначенням середньостатистичної величини, її середньої похибки та t-критерію Ст'юдента. Різницю між параметрами, що вивчалися, вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

У майже всіх хворих 1-ї та 2-ї груп протягом усього курсу лікування відмічалась хороша переносимість хіміопрепаратів, побічні реакції спостерігалися тільки у 19 (13,29%) та 3 (7,32%,  $p > 0,05$ ) осіб відповідно, тоді як у 25 (25,51%,  $p < 0,05$ ) пацієнтів контрольної групи відмічалися токсико-алергічні реакції.

При госпіталізації зміни в гемограмі спостерігалися у 123 (86,01%) хворих 1-ї групи, 32 (78,05%,  $p > 0,05$ ) осіб 2-ї групи та 86 (87,76%,  $p > 0,05$ ) пацієнтів 3-ї групи. Динаміка нормалізації показників гемограми хворих трьох груп відображена в таблиці 1, з якої видно, що нормалізація показників гемограми найшвидше відбувалася у хворих 2-ї групи і тільки у 3 (9,38%,  $p < 0,05$  порівняно з контролем) осіб цієї групи зміни показників гемограми зберігалися на момент виписки з стаціонару. Це свідчить про більш виражену адаптивну і дезінтоксикаційну дію преднізолону в поєднанні з прийомом АТФ.

Таблиця 1.  
Динаміка нормалізації показників гемограми

група \ строк	1-ша група (n=123)		2-га група (n=32)		3-тя група (n=86)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 місяць	29	23,58	14	43,75**	12	13,95
2-3 місяці	55	44,72#	8	25,0*	21	24,42
4-5 місяців	16	13,01	5	15,63	21	24,42
6 і більше	6	4,87	2	6,24	6	6,98
не ефективно	17	13,82##	3	9,38#	26	30,23

Примітка: \*показник вірогідно відрізняється від такого 1-ї групи ( $p < 0,05$ ); #показник вірогідно відрізняється від такого 3-ї групи ( $p < 0,001$ ); ##показник вірогідно відрізняється від такого 3-ї групи ( $p < 0,01$ ).

У хворих 2-ї групи бактеріовиділення припинялося на більш ранніх строках. Так, протягом перших 2 місяців лікування припинення бактеріовиділення було досягнуто у 82,93% хворих 2-ї групи, проти 65,73% ( $p < 0,01$ ) хворих 1-ї групи і 52,04% ( $p < 0,01$ ) пацієнтів контрольної групи.

Наприкінці стаціонарного етапу лікування бактеріовиділення збереглося у 9,79% хворих 1-ї

групи та у 9,76% пацієнтів 2-ї групи, тоді як в 3-ї групі – у 20,41% ( $p > 0,05$ ) осіб продовжували виділятися МБТ.

Динаміка розсмоктування та ущільнення інфільтративних і вогнищевих змін в легенях за даними рентгенологічного обстеження хворих трьох груп відображена в таблиці 2.

Таблиця 2.  
Динаміка розсмоктування та ущільнення інфільтративних і вогнищевих змін в легенях

група \ строк	1-ша група (n=143)		2-га група (n=41)		3-тя група (n=98)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2 місяці	42	29,37 #	20	48,78 * #	14	14,29
3-4 місяці	57	39,86	7	17,07**##	34	34,69
5-6 місяців	20	13,99	8	19,51	16	16,33
7 і більше	6	4,2	1	2,44	5	5,1
не ефективно	18	12,58 #	5	12,2 ##	29	29,59

Примітка: \*показник вірогідно відрізняється від такого 1-ї групи ( $p < 0,05$ ); \*\*показник вірогідно відрізняється від такого 1-ї групи ( $p < 0,001$ ); #показник вірогідно відрізняється від такого 3-ї групи ( $p < 0,001$ ); ##показник вірогідно відрізняється від такого 3-ї групи ( $p < 0,05$ ).

З табл. 2 видно, що інфільтративні зміни в легенях також швидше розсмоктувалися у хворих 2-ї групи. Такі результати дають підстави вважати, що призначення преднізолону в поєднанні з АТФ в комплексному лікуванні туберкульозу сприяє прискоренню розсмоктування запальної інфільтрації та покращенню біодоступ-

ності протитуберкульозних препаратів.

Результати розподілу хворих за строками загоєння каверн відображені в табл. 3, з якої видно, що у хворих 1-ї та 2-ї груп швидше і частіше відбувалося закриття порожнин розпаду, порівняно з пацієнтами 3-ї групи.

Таблиця 3.  
Розподіл хворих за строками загострення каверн

група	1-ша група (n=143)		2-га група (n=41)		3-тя група (n=98)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2 місяці	35	24,48*	12	29,27 *	13	13,27
3-4 місяці	49	34,27	11	26,83	24	24,49
5-6 місяців	22	15,38	9	21,95	22	22,45
7 і більше	12	8,39	2	4,88	6	6,12
не ефективно	25	17,48 #	7	17,07 *	36	36,73

Примітка: \*показник вірогідно відрізняється від такої 3-ї групи (p<0,05);

#показник вірогідно відрізняється від такої 3-ї групи (p<0,001).

Отже, призначене лікування дозволило покращити переносимість хіміотерапії, досягти розсмоктування інфільтрації у 87,42% хворих 1-ї групи та 87,8% хворих 2-ї групи, тоді як в контрольній групі – у 70,41% (p<0,05) осіб. В результаті проведеного лікування каверни закрилися у 82,52% та 82,93% хворих 1-ї та 2-ї групи відповідно, показники гемограми нормалізувалися у 86,18% та 90,62% пацієнтів відповідно, у 90,21% та 90,24% осіб відповідно припинилося бактеріовиділення. У хворих 3-ї (контрольної) групи ці показники виявилися нижчими – 63,27% (p<0,05), 69,23% (p<0,01) та 79,59% (p>0,05) відповідно.

### Висновки

Результати дослідження показали, що АТФ в поєднанні з преднізолоном відіграють важливу роль в підвищенні ефективності лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень, покращують переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії, знижують частоту і виразність побічних реакцій на протитуберкульозні препарати. Протизапальна дія преднізолону проявилася в прискоренні розсмоктування інфільтративних змін, що сприяє покращенню біодоступності протитуберкульозних препаратів в зоні патологічного процесу і забезпечує прискорення та підвищення частоти абацилювання та закриття каверн.

Додаткове призначення АТФ, в свою чергу,

### Реферат

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АТФ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Кулиш М.В., Ярешко А.Г.

Ключевые слова: туберкулез легких, лечение, кортикостероиды, АТФ.

У 284 больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением, из которых 1-я группа получала противотуберкулезные препараты (ПТП) с преднизолоном, 2-я - ПТП с преднизолоном и АТФ, а 3-я - только ПТП, с целью определения эффективности сочетания химиотерапии с преднизолоном и АТФ, проведен клинико-статистический анализ влияния преднизолона и АТФ на показатели гемограммы, рассасывание инфильтрации, абацилирование мокроты и закрытие каверн. Было установлено, что преднизолон и АТФ являются важными патогенетическими средствами улучшения переносимости химиотерапии, которые позволяют достичь рассасывания инфильтрации у 87,42% больных 1-й группы и 87,8% больных 2-й группы, тогда как в контрольной группе - у 70,41% (p<0,05) человек. В результате проведенного лечения каверны закрылись у 82,52% и 82,93% больных 1-й и 2-й группы соответственно, показатели гемограммы нормализовались у 86,18% и 90,62% пациентов, у 90,21% и 90,24% больных соответственно прекратилось бактериовыделение. У больных 3-й (контрольной) группы эти показатели оказались ниже - 63,27% (p<0,05), 69,23% (p<0,01) и 79,59% (p>0,05) соответственно.

сприяло нормалізації енергетичного обміну, здійснювало мембраностабілізуючу та антигіпоксичну дію, що проявилось в прискоренні нормалізації показників гемограми і розсмоктуванні інфільтративних змін в легенях вже в перші місяці лікування.

### Література

1. А. с. 1321421 СССР, МПК А61 К 37/24. Способ лечения туберкулеза легких / Б. В. Норейко, А. Г. Ярешко; заявитель и патентообладатель Полт. мед. стомат. ин-т. – № 3242857/28-14 ; заявл. 29.12.80 ; опубл. 07.07.87, Бюл. № 25.
2. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. Я. Маринкин. – 2-е изд. – СПб. : Фолиант, 2006. – 432 с.
3. Мельник В.М. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 1. – С. 5-7.
4. Мельник В. М. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз та чинники, які погіршують її в сучасних умовах / В. М. Мельник, І.О. Новожилова, В. Г. Матусевич, Л.В. Ареф'єва // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 2. – С. 55-59.
5. Петренко В.М. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із бактеріовиділенням та множинними кавернами залежно від їх розміру та інтенсивності терапії / В. М. Петренко, Н. А. Литвиненко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2005. – Т. 20, № 1-2. – С. 55-60.
6. Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей / Под ред. Е.Н. Янченко. – СПб. : Гиппократ, 1999. – 335 с.
7. Феценко Ю. І. Нові випадки туберкульозу легень: результати лікування, причини недостатньої ефективності / Ю. І. Феценко, В. М. Петренко, С. О. Черненко [та ін.] // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 567-578.
8. Феценко Ю.І. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006-2010 роки / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5-10.

### Summary

#### EFFICIENCY OF ATP IN COMPLEX THERAPY OF FIRST DIAGNOSED DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Kulish M.V., Yareshko A.G.

Keywords: pulmonary tuberculosis, treatment, corticosteroids, ATP.

The clinical and statistical analysis aimed to study the effect produced by the combination of prednisolone and ATP on the hemogram parameters, infiltration resorption, reducing of sputum production, and cavern closure were carried out on 284 patients with the first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis. They were divided into 3 groups, the 1<sup>st</sup> group took anti-TB drugs and prednisolone, the 2<sup>nd</sup> one took anti-TB drugs and both prednisolone and ATP, and the 3<sup>rd</sup> group were prescribed anti-TB drugs only. It was found prednisolone and ATP important pathogenetic means improving tolerability of chemotherapy, which can enable to reach infiltration resolving in 87,42% of patients in the 1<sup>st</sup> and 87,8% of patients in the 2<sup>nd</sup> group, whereas in the control group the percentage achieved was only 70 41% ( $p < 0,05$ ). Due to the therapy cavern closure was observed in 82,52% and 82,93% patients of the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> groups respectively, the hemogram parameters become normal in 86,18% and 90,62% patients, and 90,21% and 90,24% stopped bacterioexcretion. The patients of the control group showed lower findings – 63,27% ( $p < 0,05$ ) and 69,23% ( $p < 0,01$ ) and 79,59% ( $p > 0,05$ ), respectively.

УДК616.12:615.22

**Лавренко А.В.**

### **ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ФАКТОР ГЛОБАЛЬНОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА**

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

*У больных ИБС с метаболическим синдромом (МС) уровень триглицеридов (ТГ) выше, а холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП) ниже в группе с высокой инсулинорезистентностью, определяемому по индексу НОМА. У лиц с высокой ИР отмечаются более тяжелые проявления ИБС: выше функциональный класс стенокардии напряжения и тенденция к более выраженной сердечной недостаточности. Лечение метформин (МФ) по 1,0 г в сутки на протяжении месяца приводит к снижению уровня ТГ и ХЛПВП преимущественно у лиц с высокой ИР. Предлагается рассмотреть вопрос о возможности применения в этой группе средств, снижающих ИР (метформина) еще до манифестации ИБС та СД2.*

Ключевые слова: метаморфин, метаболический синдром, ИБС

Инсулинорезистентность (ИР) является основным патогенетическим механизмом возникновения не только скрытого и явного сахарного диабета 2 типа (СД2), но и других компонентов метаболического синдрома (МС), в том числе, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ), вследствие чего, МС правильнее было бы называть «синдромом инсулинорезистентности» [2]. Ожирение, которое является основным внешним признаком, по которому в настоящее время скринируют население в целях диагностики МС, на самом деле является только одним из многих факторов этиологии ИР [11], и то не всегда (вспомним о существовании т.н. доброкачественного ожирения без ИР и МС [6]). Имеется существенная разница в значении ИР для возникновения СД2 и других компонентов МС, в том числе дислипидемии. Если СД2 является «конечной точкой» развития ИР, проходящей стадию гиперинсулинемии, нарушения толерантности к углеводам [12], то дислипидемия возникает не у всех лиц с ИР и механизмы взаимосвязи между ИР и дислипидемией не так понятны [14].

Метформин (МФ) – препарат со сложным механизмом действия. С одной стороны, он блокирует неогликогенез в печени [5], с другой, является антагонистом провоспалительных ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) каппа В

(NFκB) [2]. Имеются сведения о том, что, являясь структурным аналогом ассиметрического диметиларгинина, NFκB блокирует токсическое действие последнего. Все эти эффекты приводят к снижению уровня ИР и гликемии [5]. Изучение показателей АД и липидемии у лиц с метаболическим синдромом до и после лечения МФ может дать новые данные о роли ИР в формировании глобального кардиоваскулярного риска (ГКР), определяющего прогноз при МС, и возможности профилактики и лечения с помощью МФ.

#### **Цель работы**

Изучение влияния ИР и лечения метформинном на факторы глобального кардиоваскулярного риска (ГКР): уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП, альфа-холестерин, а-ХОЛ) и триглицеридов крови (ТГ) у лиц с ожирением (ОЖ) и СД2, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ.

#### **Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе кафедры внутренней медицины №3 Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» и терапевтического отделения 1-й городской клинической