

© Куліш М.В.

УДК: 616.24-002.5-08:615.357

## ВПЛИВ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ НА ФУНКЦІЮ КОРИ НАДНИРНИКІВ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ\*

Куліш М.В.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Для изучения влияния экзогенных кортикостероидов на функцию коры надпочечников при туберкулезе был определен уровень плазменного кортизола и альдостерона у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких, их взаимосвязь и изменения в процессе лечения. До начала лечения у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких наблюдалось значительное повышение уровня кортизола и снижение уровня альдостерона в плазме крови. Добавление экзогенных кортикостероидов с учетом суточного биоритма функции надпочечников к комплексному лечению таких больных не угнетает, а осуществляет умеренное стимулирующее действие на функцию коры надпочечников, которое проявлялось более медленной нормализацией уровня кортизола и незначительным повышением уровня альдостерона в плазме крови, способствовало сокращению сроков и повышению эффективности лечения. Высокий уровень минералокортикоидов (альдостерона) поддерживает провоспалительный потенциал тканей, обуславливая угнетение противовоспалительного действия глюкокортикоидов, способствуя увеличению сроков лечения и снижению его эффективности, и может рассматриваться, как прогностически неблагоприятный фактор, относительно прогноза течения и лечения туберкулеза у таких больных.*

Ключевые слова: туберкулез, функция надпочечников, кортизол, альдостерон, лечение, кортикостероиды

Одним з найважливіших факторів підтримки гомеостазу в організмі в умовах інтоксикаційного стресу є функція кори наднирників, яка забезпечує адаптивні процеси шляхом біосинтезу кортизолу і альдостерону, які є факторами прозапального і протизапального потенціалу тканин, формуючи особливості перебігу патологічного процесу. Глюкокортикоїди і мінералокортикоїди мають протилежно спрямовану дію. Глюкокортикоїди (кортизол) здійснюють протизапальну дію, а мінералокортикоїди (альдостерон) потенціюють запальний процес. Якщо глюкокортикоїдна функція наднирників при туберкульозі широко вивчалась у 70-80 роках минулого століття [2, 3, 11, 13], то їх мінералокортикоїдній функції, взагалі, увага майже не приділялась. Зустрічаються лише поодинокі роботи, в яких, в тому числі, проводилося визначення рівня альдостерону [9, 11], кортизолу [2, 6] і декілька робіт, в яких оцінювалася функція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при туберкульозі [5, 8], але комплексного вивчення одночасно і глюкокортикоїдної і мінералокортикоїдної функції кори наднирників при туберкульозі не проводилося, хоча їх вивчення має суттєве значення в корекції запального потенціалу тканин при патологічних процесах, в тому числі і при туберкульозі.

Визначення рівня кортизолу і альдостерону в плазмі крові хворих на туберкульоз, їх співвідношення та вивчення динаміки змін рівня цих гормонів під впливом кортикостероїдної (КС) терапії може розкрити механізми саногенезу при лікуванні туберкульозу. Тому, метою роботи було визначення рівня плазматичного кортизолу і альдостерону, їх взаємозв'язку у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень та вивчення їх змін в процесі лікування і під впливом глюкокортикоїдних препаратів.

### Матеріали та методи дослідження

Рівень кортизолу і альдостерону був визначений у 38 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері. В залежності від режиму лікування всі хворі були розподілені на дві групи. Група ПТП+КС – 23 хворих – отримували стандартну хіміотерапію [7] протитуберкульозними препаратами (ПТП) з додатковим призначенням в інтенсивну фазу преднізолону з урахуванням добового біоритму функції наднирників (по 20 мг через день, зранку, одноразово, протягом не менше 2 місяців, з відміною препарату одноразово, без зниження фармакотерапевтичної дози) [1, 10, 12]. Група ПТП – 15 хворих – отримували тільки протитуберкульозні препарати за стандартними режимами. За статтю, віком, клінічними формами і тяжкістю туберкульозного процесу групи були ідентичними. Контрольну групу склали 11 здорових добровольців. Під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції.

Гормональні дослідження були виконані на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтави за допомогою сучасних стандартних наборів (DRG® Cortisol ELISA (EIA 1887) та DRG® Aldosterone ELISA (EIA 4128), DRG International Inc., USA). Збір крові для досліджень проводили зранку (7<sup>30</sup>-8<sup>30</sup>), натщесерце. З метою виключення впливу різних факторів на результати дослідження, за 5-7 днів до взяття крові виключали прийом ліків, які можуть впливати на рівень гормонів в крові, рекомендували зберігати психічний спокій, не вживати алкоголь, не зловживати

\* Цитування при атестації кадрів: Куліш М.В. Вплив кортикостероїдів на функцію кори наднирників у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. – 2013. – Т. 17, № 3-4. – С. 21-23.

солоню їжею. Рівень гормонів у хворих визначали при госпіталізації (до початку лікування), через 2-3 місяці (після закінчення інтенсивної фази лікування) і перед випискою із стаціонару.

Ефективність лікування визначали за динамікою клінічних проявів хвороби, нормалізацією показників 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 [4] з визначенням середньостатистичної величини, її середньої похибки та t-критерія Ст'юдента. Різницю між параметрами, що вивчалися, вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

До початку лікування у хворих на туберкульоз обох дослідних груп спостерігалось значне підвищення середнього рівня кортизолу ( $244,41 \pm 7,77$  та  $231,89 \pm 13,55$  нг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно) і зниження середнього рівня альдостерону ( $93,0 \pm 4,34$  та  $88,09 \pm 10,14$  пг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно), порівняно з даними контрольної групи (табл. 1). Після закінчення інтенсивної фази лікування (після завершення прийому преднізолону хворими групи ПТП+КС) в обох гру-

пах відмічалось зниження рівня кортизолу ( $229,41 \pm 9,26$  та  $200,89 \pm 12,69$  нг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно), більш виражене у хворих групи ПТП, які приймали тільки протитуберкульозні препарати. Ця тенденція спостерігалась і по закінченню курсу лікування ( $202,5 \pm 3,99$  та  $194,13 \pm 8,87$  нг/мл,  $p > 0,05$ , відповідно). Рівень альдостерону через 2-3 місяці лікування у хворих групи ПТП+КС підвищився ( $109,46 \pm 5,98$  пг/мл), тоді як у групі ПТП він майже не змінився ( $87,56 \pm 7,61$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Наприкінці лікування, навпаки, спостерігалось значне зниження кількості альдостерону у хворих групи ПТП+КС ( $76,3 \pm 2,45$  пг/мл) і значне підвищення його – у пацієнтів групи ПТП ( $112,25 \pm 4,97$  пг/мл,  $p < 0,001$ ).

Виявлені тенденції пов'язані з тим, що додаткове призначення преднізолону, з урахуванням добового біоритму функції наднирників, хворим групи ПТП+КС здійснювало помірну стимулюючу дію на функцію кори наднирників, не викликаючи її пригнічення, що проявлялося більш помірними темпами нормалізації рівня кортизолу і незначним підвищенням рівня альдостерону через 2-3 місяці лікування, на відміну від показників пацієнтів групи ПТП, і призводило до підвищення ефективності лікування хворих групи ПТП+КС.

Таблиця 1

Рівень кортизолу та альдостерону в плазмі крові хворих на туберкульоз до початку лікування та в динаміці

Групи	Контрольна група (n=11)		Група ПТП+КС (n=23)		Група ПТП (n=15)	
	Кортизол, М±m, нг/мл	Альдостерон, М±m, пг/мл	Кортизол, М±m, нг/мл	Альдостерон, М±m, пг/мл	Кортизол, М±m, нг/мл	Альдостерон, М±m, пг/мл
До початку лікування			$244,41 \pm 7,77^{*}\#$	$93,0 \pm 4,34^{*}\#$	$231,89 \pm 13,55^{*}\#$	$88,09 \pm 10,14^{*}\#$
Через 2-3 місяці	$161,98 \pm 23,92$	$117,87 \pm 10,85$	$229,41 \pm 9,26^{*}\#$	$109,46 \pm 5,98^{*}\#$	$200,89 \pm 12,69$	$87,56 \pm 7,61^{*}\#$
При виписці			$202,5 \pm 3,99$	$76,3 \pm 2,45^{*}\#$	$194,13 \pm 8,87$	$112,25 \pm 4,97$

Примітка: \* - різниця вірогідна порівняно з даними при виписці в середині групи ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ );

^ - різниця вірогідна порівняно з відповідними даними групи ПТП ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ );

# - різниця вірогідна порівняно з даними контрольної групи ( $p < 0,05$ -  $p < 0,001$ ).

Так, вже через 2-3 місяці лікування у 86,96% хворих групи ПТП+КС, яким додатково призначався преднізолон, припинилося бактеріовиділення, у 43,48% - закрилися порожнини розпаду, у 47,83% - інфільтративні та вогнищеві зміни в легенях вже розсмокталися або ущільнилися та у 69,57% хворих - нормалізувалися показники гемограми. У хворих групи ПТП, які приймали тільки хіміопрепарати, результати виявилися гіршими: 46,67%, 20,0%, 26,67% та 33,33%, відповідно.

Виявлені тенденції збереглися і наприкінці лікування. Ефективність лікування у хворих групи ПТП+КС: абацілювання досягнуто у 91,33%, закриття каверн - у 73,91%, розсмоктування або ущільнення інфільтративних та вогнищевих змін - у 86,96%, нормалізації показників гемограми - у 95,65%, порівняно з пацієнтами групи ПТП, відповідно (66,67%, 40,0%, 53,33%, 66,67%).

Високий рівень мінералокортикоїдів (альдостерону), виявлений у хворих групи ПТП наприкінці лікування, підтримував прозапальний потенціал тканин, обумовлюючи пригнічення протизапальної дії глюкокортикоїдів, чим сприяв збільшенню строків лікування і зниженню його ефективності. Так, після 6 місяців лікування у 60% (середній рівень альдостерону  $102,6 \pm 5,63$  пг/мл) хворих групи ПТП, які приймали тільки протитуберкульозні препарати, ще зберігалися

інфільтративні зміни в легенях, у 73,3% (середній рівень альдостерону -  $104,35 \pm 5,49$  пг/мл) - ще не закрилися порожнини розпаду і у 46,67% (середній рівень альдостерону  $121,04 \pm 5,69$  пг/мл) - відмічалися зміни показників гемограми. Отримані результати частково співпадають з даними іншого автора [9], який вказував на підвищення рівня альдостерону ( $105,6 \pm 10,5$  пг/мл) у хворих на туберкульоз при закритті каверн після 6 місяців лікування, порівняно з тими, в кого вони загоїлися протягом перших 6 місяців лікування ( $86,2 \pm 7,5$  пг/мл). Інші показники ефективності лікування автор не враховував.

Співвідношення кортизол/альдостерон до початку лікування та в динаміці у хворих обох груп представлено в табл. 2, з якої видно, що до початку лікування та через 2-3 місяці воно суттєво не відрізнялося, але наприкінці лікування у хворих групи ПТП спостерігалось різке зниження співвідношення кортизол/альдостерон ( $1,77 \pm 0,07$  пг/мл). При детальному аналізі особливостей перебігу хвороби у цих пацієнтів було з'ясовано, що у більшості хворих з найнижчим показником співвідношення кортизолу до альдостерону довше зберігалися інфільтративні зміни в легенях, що сприяло більш низькій ефективності лікування хворих, які приймали тільки протитуберкульозні препарати.

Співвідношення кортизол/альдостерон до початку лікування та в динаміці, М±т

Група \ Термін	До початку лікування	Через 2-3 місяці	При виписці
Група ПТП+КС (n=23)	2,87±0,13 <sup>^</sup>	2,51±0,18 <sup>^</sup>	2,8±0,05* <sup>^</sup>
Група ПТП (n=15)	3,15±0,25* <sup>^</sup>	2,56±0,2* <sup>^</sup>	1,77±0,07
Контрольна група (n=11)		1,42±0,13	

Примітка: \* - різниця вірогідна порівняно з даними при виписці групи ПТП (p<0,001);

<sup>^</sup> - різниця вірогідна порівняно з контролем (p<0,05-p<0,001).

### Висновки

1. До початку лікування у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням спостерігається значне підвищення рівня кортизолу і зниження рівня альдостерону в плазмі крові, порівняно з даними контрольної групи.

2. Додавання екзогенних кортикостероїдів з урахуванням добового біоритму функції наднирників до комплексного лікування хворих з вперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень не пригнічує, а здійснює помірну стимулюючу дію на функцію кори наднирників, що проявляється більш повільною нормалізацією рівня кортизолу і незначним підвищенням рівня альдостерону в плазмі крові, чим сприяє скороченню термінів та підвищенню ефективності лікування.

3. Високий рівень мінералокортикоїдів (альдостерону) підтримує прозапальний потенціал тканин, обумовлюючи пригнічення протизапальної дії глюкокортикоїдів, чим сприяє збільшенню строків лікування і зниженню його ефективності та може розглядатися, як прогностично несприятливий фактор, щодо прогнозу перебігу та лікування туберкульозу у таких хворих.

### Література

1. Авторское свидетельство 1321421 А1 SU, МПК А61К 37/24. Способ лечения туберкулеза легких / Норейко Б.В., Ярешко А.Г.; заявитель Полтавский медицинский стоматологический институт. - № 3242857/28-14; заявлено 29.12.1980; опубликовано 07.07.1987, Бюлетень № 25, 1987 г.
2. Гурьева И.Г. Биохимические механизмы различного течения инфильтративно-пневмонического туберкулеза (клинико-лабораторные и экспериментальные исследования): автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / И.Г. Гурьева. - М., 1974. - 33 с.
3. Егорова И.Л. Значение эндокринного статуса в течении и исходе туберкулеза легких: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / И.Л. Егорова - М., 1999. - 46 с.

4. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский [и др.]. - 2-е изд. - СПб. : Фолиант, 2006. - 432 с.
5. Кузьмін М.М. Вплив диференційованого патогенетичного лікування на показники ренін-ангіотензін-альдостеронової системи залежно від фази патологічного процесу у вперше діагностованих хворих на деструктивний туберкульоз легень / М.М. Кузьмін // Галицький лікарський вісник. - 2005. - Т. 12, № 1 [ч. 2]. - С. 41 - 44.
6. Мишин В.Ю. Роль лимфоцитов и кортикостероидов в патогенезе казеозной пневмонии / В.Ю. Мишин // Проблемы туберкулеза. - 2004. - № 7. - С. 21-24.
7. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз». - К., 2006. - 87 с.
8. Радзевич А.Э. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее влияние на эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у больных туберкулезом легких / А.Э. Радзевич, А.Е. Дитятков, В.А. Тихонов // Проблемы туберкулеза. - 2001. - № 5. - С. 16-19.
9. Шарунов С.И. Гормональные воздействия на клинико-функциональные признаки фиброза при лечении туберкулеза легких: автореф. дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / С.И. Шарунов. - М., 1988. - 25 с.
10. Ярешко А.Г. Глюкокортикоїдна терапія як метод патогенетичного лікування вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень / А.Г. Ярешко, В.М. Ждан, М.В. Куліш [та інш.] // Світ медицини та біології. - 2009. - № 2. - ч.1. - С. 56-60.
11. Ярешко А.Г. Клинико-патогенетическое обоснование коррекции функциональных нарушений надпочечников и иммунологической реактивности как возможность совершенствования терапии туберкулеза легких: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.26 «Фтизиатрия» / А.Г. Ярешко. - К., 1990. - 43 с.
12. Ярешко А.Г. Роль кортикостероїдів у ліванні вперше діагностованого деструктивного туберкульозу легень з первинною резистентністю мікобактерій туберкульозу / А.Г. Ярешко, М.В. Куліш, О.А. Пось // Світ медицини та біології. - 2012. - № 1. - С. 106-109.
13. Adrenocortical function in patients with active pulmonary tuberculosis / Alvarez de la Cruz, J. Montes Santiago, T. Cerda Mota [et al.] // Annals of Internal Medicine. - 1997. - Vol. 14(12). - P. 611-614.

## **English version: INFLUENCE CORTICOSTEROIDS ON THE FUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX FOR PATIENTS WITH FIRSTLY DAIGNOSED DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS\***

Kulish M.V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*To study the effect of exogenous corticosteroids on adrenal function by tuberculosis the level of plasma cortisol and aldosterone in patients that were first diagnosed with destructive pulmonary tuberculosis, their correlation, and changes in the treatment process were defined. Before treatment in patients with destructive pulmonary tuberculosis diagnosed for the first time a significant increasing the cortisol level and decreasing aldosterone in plasma, compared with the data of the control group were observed. Addition of exogenous corticosteroids is not depressing, considering the daily bio-rhythm of adrenal function to the complex treatment of patients diagnosed with the destructive pulmonary tuberculosis for the first time, but has a modest stimulatory effect on the function of the adrenal cortex, wich results in slower normalization of cortisol level and a slight increase the level of aldosterone in plasma; thus promotes reducing terms and increasing the efficiency of treatment. The high level of mineralocorticoids (aldosterone) supports the anti-inflammatory potential of tissues, causing suppression of anti-inflammatory effect glucocorticoids, contributing to the increasing terms of treatment and reduction of its effectiveness and can be considered as an adverse prognostic factor, regarding prognosis and treatment of tuberculosis in these patients.*

Key words: tuberculosis, the function of the adrenal glands, cortisol, aldosterone, treatment, corticosteroids

One of the most important factors of homeostasis support in the body under intoxication stress is the function of the adrenal cortex, which provides adaptive processes by biosynthesis of cortisol and aldosterone, which are factors of anti-inflammatory and anti-inflammatory potential of tissue forming characteristics of the pathological process. Glucocorticoids and mineral corticoids have oppositely direct effect. Glucocorticoids (cortisol) make anti-inflammatory effect, and mineral corticoids (aldosterone) potentiate the inflammatory process. If the glucocorticoid function of the adrenal tuberculosis was widely studied in 70-80 years of the last century [2, 3, 11, 13], so in general, their mineral corticoid functions were self without attention. There are only a few works, including in which was made determination the level of aldosterone [9, 11], corticosterone [2, 6] and several works in which estimated function of the renin-angiotensin-aldosterone system in tuberculosis [5, 8], but a complex study of both glucocorticoid and mineral corticoid function of adrenal tuberculosis wasn't conducted, although their study is essential in the correction the inflammatory potential of tissues during pathological processes, including, tuberculosis.

Determination of cortisol and aldosterone level in plasma of patients with tuberculosis and their correlation and study of the changes of level of these hormones with the influence of corticosteroid (CS) therapy may reveal mechanisms of sanogenesis during treatment of tuberculosis. The purpose of the work was to determine the level of plasma cortisol and aldosterone, their correlation in patients firstly diagnosed of destructive pulmonary tuberculosis, and studied their changes during treatment and with the influence of glucocorticosteroid drugs.

### **Materials and methods**

The level of cortisol and aldosterone was determined in 38 patients with firstly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis with excretion mycobacterium tuberculosis who were hospitalized in the Poltava Regional Clinical TB Dispensary. Depending on the mode of treatment, all patients were divided into two groups. The group ATD+CS - 23 patients received standard anti-TB chemotherapy [7] with the additional purpose of the intensive

phase of prednisolone given daily biorhythm of the adrenal function (20 mg every other day, in the morning, once, for at least 2 months, with removal of the drug once, without reducing pharmacotherapeutic dose) [1, 10, 12]. The ATD group – 15 patients received only anti-TB drugs (ATD) in standard mode. By sex, age, clinical forms and severity of tuberculosis process groups were identical. The control group consisted of 11 healthy volunteers. During the research, patients' rights were taken into account in accordance with the Helsinki Convention.

The hormonal researches were made at the Research Institute for Genetic and immunological grounds of pathology and pharmacogenetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" in Poltava by modern standard kits (DRG © Cortisol ELISA (EIA 1887) and DRG © Aldosterone ELISA (EIA 4128), DRG International Inc., USA). Blood sampling for researches were made in the morning (7<sup>30</sup>-8<sup>30</sup>), on an empty stomach. In order to eliminate the influence of various factors on the results of research, they excluded medication for 5-7 days to the taking of blood that can affect for hormone level in blood, they were advised to keep mental calm, do not drink alcohol and do not abuse salty food. The hormone level was determined in patients on hospitalization (before treatment), in 2-3 months (after the intensive phase of treatment) and before discharge from the hospital.

Efficiency of treatment was determined by the dynamics of the clinical manifestations of the disease, normalization of hemogram, suspension of excretion mycobacterium tuberculosis, resorption focal and infiltrative changes or sealing and healing cavities. Statistical analysis of the results of researching was made with help of spreadsheets Microsoft Office Excel 2007 [4] with the definition of the average value of its average error and Student's t-test. The difference between the parameters that were studied was considered reliable at  $p < 0,05$ .

### **Results and discussions**

Before treatment the patients with tuberculosis of both experimental groups showed a significant increase in the average level of cortisol ( $244,41 \pm 7,77$  and  $231,89 \pm$

\* To cite this English version: Kulish M.V. Corticosteroids on the function of the adrenal cortex for patients with firstly daignosed destructive pulmonary tuberculosis // Problemy ekologiji ta medytsyny. - 2013. - Vol 17, № 3-4. - P. 24 -26.

13,55 ng / ml,  $p > 0,05$ , respectively) decreasing the average level of aldosterone ( $93,0 \pm 4,34$  and  $88,09 \pm 10,14$  pg/ml,  $p > 0,05$ ) compared with the data of the control group (table 1). At the end of the intensive phase of treatment (after taking prednisone of sick people of the group ATD+CS) in both groups was marked decreasing the level in cortisol ( $229,41 \pm 9,26$  and  $200,89 \pm 12,69$  ng/ml,  $p > 0,05$ ), more pronounced decreasing was the patients from the ATD group, that received only anti-TB drugs. This trend was observed at the end of treatment ( $202,5 \pm 3,99$  and  $194,13 \pm 8,87$  ng/ml,  $p > 0,05$ , respectively). The aldosterone level increased after 2-3 months of treatment the patients from ATD+CS group ( $109,46 \pm 5,98$  pg/ml), whereas it has not changed at the ATD

group ( $87,56 \pm 7,61$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). The patients from the ATD+CS group showed a significant decreasing of aldosterone at the end of treatment ( $76,3 \pm 2,45$  pg/ml) and the patients from the ATD group was a significant increase its - ( $112,25 \pm 4,97$  pg/ml,  $p < 0,001$ ).

Identified trends are related to the fact that additional purpose of prednisone, given the daily biorhythm of the adrenal function, the patients from ATD+CS were made modest stimulatory effect at adrenal function without causing its depression, which manifested a moderate pace normalize cortisol level and a slight increase aldosterone levels after 2-3 months of treatment, in contrast to the indicators of ATD patients and led to increasing the efficiency of treatment the patients of ATD+CS group.

Table 1

The level of cortisol and aldosterone in plasma of TB patients before treatment and in the dynamics

Groups	Control group (n=11)		Group ATD+CS (n=23)		Group ATD (n=15)	
	Cortisol, M±m, ng/ml	Aldosterone, M±m, pg/ml	Cortisol, M±m, ng/ml	Aldosterone, M±m, pg/ml	Cortisol, M±m, ng/ml	Aldosterone, M±m, pg/ml
Before treatment			244,41±7,77*#	93,0±4,34*#	231,89±13,55*#	88,09±10,14*
After 2-3 months of treatment	161,98±23,92	117,87±10,85	229,41±9,26*#	109,46±5,98*^	200,89±12,69	87,56±7,61*#
At discharge			202,5±3,99	76,3±2,45*#	194,13±8,87	112,25±4,97

Note: \* - the difference is likely compared to the data at discharge within the group ( $p < 0,05$  -  $p < 0,001$ );

^ - the difference is likely compared with the corresponding data of the ATD group ( $p < 0,05$  -  $p < 0,001$ );

# - The difference is likely to compared to the data of the control group ( $p < 0,05$  -  $p < 0,001$ ).

So, 86,96% of patients from the ATD+CS group, which additionally administered prednisone, after 2-3 months of treatment surcease excretion mycobacterium tuberculosis, 43,48% of patients - closed cavity decay, 47,83% of patients - dissolved or sealed the focal and infiltrative changes in the lungs and 69,57% of patients - normalized hemogram values. The results were worse: 46,67%, 20,0%, 26,67% and 33,33% respectively at the patients of ATD group, who received only chemotherapy.

Identified trends were the same at the end of treatment too. The patients from the ATD+CS group of the effectiveness of treatment achieved: surcease excretion mycobacterium tuberculosis - 91,33%, the closing of cavities - 73,91% resorption or sealing of the focal and infiltrative changes - 86,96%, the normalization of hemogram - 95,65% compared with patients of the ATD group (66,67%, 40,0%, 53,33%, 66,67%, respectively).

The high level of mineralocorticoids (aldosterone) was found from the patients ATD group at the end of treatment, supported pro-inflammatory potential of the tissues, causing suppression of anti-inflammatory the effect of glucocorticoids what influenced for the time of treatment and reduce its effectiveness. So, after 6 months of treatment, 60% (the average level of aldosterone  $102,6 \pm 5,63$  pg/ml) of the patients of ATD group, who took only anti-TB drugs, has remained infiltrative changes in the

lungs, 73,3% (average aldosterone -  $104,35 \pm 5,49$  pg/ml) - it has not closed the cavity of decay yet and 46,67% (the average level of aldosterone  $121,04 \pm 5,69$  pg/ml) - were noted the hemogram changes. The received results are partially the same with the data of another author [7], who pointed out the increasing the level of aldosterone ( $105,6 \pm 10,5$  pg/ml) the patients with tuberculosis that cavities close after 6 months of treatment, compared with those whom they healed during the first 6 months of treatment ( $86,2 \pm 7,5$  pg/ml). The author didn't take into account the other indicators of the effectiveness of treatment.

The correlation of cortisol / aldosterone before treatment and in the dynamics of the patients in both groups is presented in the table 2, from which we can see that before treatment and after 2-3 months it did not differ significantly, but at the end of treatment the patients from the ATD group demonstrated a sharp decrease in the ratio of cortisol / aldosterone ( $1,77 \pm 0,07$  pg/ml). In a detailed analysis of the characteristics of the disease in these patients it was found, that the majority of patients with the lowest ratio of cortisol to aldosterone maintained infiltrative changes in the lungs longer which promoted the lower effectiveness of treatment for patients who received only anti-TB drugs.

Table 2

The correlation of cortisol/aldosterone before treatment and in the dynamics, M±m

Groups	Time	Before treatment	After 2-3 months of treatment	At discharge
Group ATD+CS (n=23)		2,87±0,13^	2,51±0,18^	2,8±0,05*^
Group ATD (n=15)		3,15±0,25*^	2,56±0,2*^	1,77±0,07
Control group (n=11)			1,42±0,13	

Note: \* - the difference is likely compared to the data at discharge of the ATD group ( $p < 0,001$ );

^ - the difference is likely to compared to the data of the control group ( $p < 0,05$  -  $p < 0,001$ ).

### Conclusions

1. Before treatment in patients with firstly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis with excretion mycobacterium tuberculosis a significant increasing the cortisol level and decreasing aldosterone in plasma, compared with the data of the control group. were observed

2. Addition of exogenous corticosteroids is not depressing, considering the daily biorhythm of adrenal function to the complex treatment of patients with firstly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis, but has a modest stimulatory effect on the function of the adrenal cortex, wich results in slower normalization of cortisol level and a slight increase the level of aldosterone in plasma; thus promotes reducing terms and increasing the efficiency of treatment.

3. The high level of mineralocorticoids (aldosterone) supports the anti-inflammatory potential of tissues, causing suppression of anti-inflammatory effect glucocorticoids, contributing to the increasing terms of treatment and reduces its effectiveness and can be considered as an adverse prognostic factor, regarding prognosis and treatment of tuberculosis in these patients.

### References

1. Avtorskoe svidetel'stvo 1321421 A1 SU, MPK A61K 37/24. Sposob lechenija tuberkuleza legkih / Norejko B.V., Jareshko A.G.; zajavitel' Poltavskij medicinskij stomatologicheskij institut. - № 3242857/28-14; zajavleno 29.12.1980; opublikovano 07.07.1987, Bjuletен' № 25, 1987 g.
2. Gur'eva I.G. Biohimicheskie mehanizmy razlichnogo techenija infiltrativno-pnevmonicheskogo tuberkuleza (kliniko-laboratornye i jeksperimental'nye issledovanija): avtoref. dis. ... doktora med. nauk: 14.00.26 «Ftiziatrija» / I.G. Gur'eva. – M., 1974. - 33 s.
3. Egorova I.L. Znachenie jendokrinnogo statusa v techenii i ishode tuberkuleza legkih: Avtoref. dis. ... doktora med. nauk: 14.00.26 «Ftiziatrija» / I.L. Egorova I.L. – M., 1999. – 46 s.
4. Zajcev V. M. Prikladnaja medicinskaja statistika: uchebnoe posobie / V. M. Zajcev, V. G. Lifjandskij [i dr.]. – 2-e izd. – SPb. : Foliant, 2006. – 432 s.
5. Kuzmin M.M. Vplyv dyferentsiiovanogo patogenetychnogo likuvannia na pokaznyky renin-angiotenzyn-aldosteronovoi systemy zalezjno vid fazy patologichnogo protsesu u vpershe diagnostovanyh hvoryh na destruktivnyi tuberkuloz legen / M.M. Kuzmin // Galytskyi likarskyi visnyk. – 2005. – T. 12, № 1 [ch. 2]. – S. 41 – 44.
6. Mishin V.Ju. Rol' limfocitov i kortikosteroidov v patogeneze kazeoznoj pnevmonii / V.Ju. Mishin // Problemy tuberkuleza. - 2004. - № 7. - S. 21-24.
7. Nakaz MOZ Ukrainy № 384 vid 09.06.2006 r. «Pro zatverdzhennia Protokolu nadannia medychnoi dopomogy hvorym na tuberkuloz». – K., 2006. – 87 s.
8. Radzevich, A.Je. Aktivnost' renin-angiotenzinal'dosteronovoi systemy i ee vliianie na jeffektivnost' lechenija hronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nyh tuberkulezom legkih / A.Je. Radzevich, A.E. Ditjatkov, V.A. Tihonov // Problemy tuberkuleza. – 2001. – № 5. – S. 16-19.
9. Sharunov S.I. Gormonal'nye vozdeystvija na kliniko-funkcional'nye priznaki fibroza pri lechenii tuberkuleza legkih: Avtoref. dis. ... kandidata med. nauk: 14.00.26 «Ftiziatrija» / S.I. Sharunov. - M., 1988. - 25 s.
10. Yareshko A.G. Gliukokortykoidna terapiia yak metod patogenetychnogo likuvannia vpershe diagnostovanogo destruktivnogo tuberkulozu legen / A.G. Yareshko, V.M. Zhdan, M.V. Kulish [ta in.] // Svit medytsyny ta biologii. – 2009. – № 2. – ch.1. – s. 56-60.
11. Yareshko A.G. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie korrekcii funkcional'nyh narushenij nadpochechnikov i immunologicheskoi reaktivnosti kak vozmozhnost' sovershenstvovanija terapii tuberkuleza legkih: Avtoref. dis. ... doktora med. nauk: 14.00.26 «Ftiziatrija» / A.G. Jareshko. – K., 1990. – 43 s.
12. Yareshko A.G. Rol kortykosteroidiv u likuvanni vpershe diagnostovanogo destruktivnogo tuberkulozu legen z pervynnoi rezystentnistiu mikobakterii tuberkulozu / A.G. Yareshko, M.V. Kulish, O.A. Pos // Svit medytsyny ta biologii. – 2012. – № 1. – S. 106-109.
13. Adrenocortical function in patients with active pulmonary tuberculosis / Alvarez de la Cruz, J. Montes Santiago, T. Cerda Mota [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1997. – Vol. 14(12). – P. 611-614.

*Матеріал надійшов до редакції 5.09.2013 р.*