

**О. Г. Андрєєва**  
**ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЗАСТОСУВАННЯ ТІАЗОЛІДИНЕДІОНІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ**  
**СТАНУ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**  
**З ДОКЛІНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЛІКЕМІЇ**

*Дніпропетровська державна медична академія*

У хворих на туберкульоз легень набагато частіше, ніж серед населення в цілому, спостерігається як цукровий діабет (ЦД), так і доклінічні порушення вуглеводного обміну (ВО). За визначенням ВООЗ (1999) до останніх відносяться порушена толерантність до глюкози та порушена глікемія натщесерце [21]. Патогенез доклінічних порушень ВО є мультифакторним, в багатьох рисах та задіяних чинниках схожий з патогенезом ЦД типу 2 і реалізується при взаємодії як спадкового фактору (генетична схильність), так і впливу факторів, притаманних туберкульозу, довготривалому або хронічному захворюванню, яке супроводжується інтоксикаційним та гіпоксичним синдромом, які самі по собі провокують порушення ВО. Роль, внесок і співвідношення генетичних і зовнішніх факторів в розвиток ЦД та інших категорій гіперглікемії у хворих на туберкульоз легень нині є недостатньо з'ясованими, однак при проведенні імуногенетичних досліджень доведена спільність генетичних факторів в розвитку туберкульозу і ЦД [10]. Нажаль, немає даних про наявність/відсутність доклінічних порушень глікемії у пацієнтів в період до захворювання на туберкульоз, а дані спостережень за динамікою показників ВО в процесі перебігу туберкульозного процесу є нечисленими і протирічливими [2, 6, 7–9]. Факт відсутності нормалізації стану ВО у переважній частині хворих після тривалого лікування туберкульозу, тобто, після усунення факторів, провокуючих порушення ВО, на який вказують [2, 7], свідчить на користь первинності порушень глікемії у цих хворих, поглибленню яких туберкульозний процес сприяє через механізми, серед яких найбільш значущими є:

— зниження чутливості тканин до дії інсуліну внаслідок оксидативного стресу з пошкодженням мембран та ферментних систем, гіперглікемізуючої дії деяких протитуберкульозних препаратів, гіподинамії;

— підвищення продукції глюкози печінкою (активація гліколізу і глюконеогенезу) під впливом контрінсулінових гормональних і негормональних чинників;

— відносна функціональна недостатність інсулярного апарату (від можливої гіперінсулінемії спочатку до поступового зниження секреторних резервів β-клітин).

Не можна виключити, що хибне коло порушень ВО замикає так званий фактор глюкозотоксичності.

Гіперглікемічні порушення у хворих на туберкульоз становлять клінічний інтерес у зв'язку з існуванням їх негативного впливу на клінічний перебіг туберкульозу [5] і можливість їх трансформації в клінічно явний ЦД [6], що зумовлює необхідність їх ранньої діагностики та корекції з метою підвищення ефективності лікування туберкульозу. Заходи в цьому напрямку також є профілактичними у відношенні розвитку ЦД, проте ефективних методів корекції доклінічних порушень ВО у хворих на туберкульоз практично не існує. Ті методи, які загальноприйнято використовувати при порогових порушеннях глікемії серед населення (дієта з обмеженням легкозасвоєваних вуг-

леводів, часто зі зниженим калоражем, оскільки більшість таких осіб має надлишкову вагу тіла або ожиріння, підвищення фізичних навантажень) [3] у хворих на туберкульоз є клініко-патогенетично недоцільними тому, що абсолютна більшість хворих на туберкульоз має нормальну або знижену вагу тіла; харчування хворих має бути висококалорійним, фізичні навантаження значно обмежені або протипоказані.

Відоме застосування з лікувально-профілактичною метою при порушеній толерантності до глюкози у населення препаратів сульфонілсечовини (толбутаміда і гліпізіда) [13, 22]. Але використання препаратів сульфонілсечовини, як і бігуанідів, при інфекційних захворюваннях протипоказане внаслідок ряду їх небажаних побічних ефектів, а також тому, що препарати сульфонілсечовини можуть створювати умови виснаження функціональних можливостей β-клітинного апарату, стимулюючи його секреторну відповідь [1]. Тому пошук нових препаратів та розробка ефективних методів корекції доклінічних порушень ВО у хворих на туберкульоз є актуальною медичною задачею.

Патогенетично доцільними для корекції доклінічних порушень глікемії у хворих на туберкульоз виглядають препарати, які були б здатні підвищувати чутливість периферичних тканин до дії ендogenous інсуліну без прямої стимуляції його секреції та стимулювати процеси вуглеводно-енергетичного метаболізму на рівні ферментних систем клітин, наслідком чого була б активація поглинання та внутрішньоклітинної утилізації глюкози на енергетичні та біосинтетичні потреби.

Цим вимогам відповідають препарати групи тіазолідинедіонів (глітазони), багатосторонні позитивні фармакологічні ефекти яких спонукали нас до вивчення клінічної ефективності та з'ясування їх можливостей щодо корекції доклінічних порушень ВО у хворих на туберкульоз легень. Тіазолідинедіони знайшли застосування не тільки при ЦД типу 2, а й при інших станах та захворюваннях, які супроводжуються зниженням чутливості тканин до дії інсуліну та порушеннями ВО — синдромі полікістозних яєчників, порушеній толерантності до глюкози, ВІЛ-ліпідітрофії [4].

Клітинні механізми дії тіазолідинедіонів, які створювалися на початку 80-х років як антиоксиданти, остаточно ще не з'ясовані. Ключовим механізмом їх дії вважається активація ядерних рецепторів з родини гормональних рецепторів (the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-PPARγ) переважно жирової і м'язової тканини, які беруть участь у контролі метаболізму глюкози та ліпідів [18, 20]. Глітазони нормалізують широке коло метаболічних порушень, удосконалюють внутрішньоклітинну утилізацію глюкози та резервування енергії (синтез ліпідів та глікогену), мають антиоксидантні, протизапальні, антитромботичні, антигіпертензивні властивості, поліпшують мікроциркуляцію, гальмують розвиток атеросклеротичних змін [14, 15, 17, 20, 23]. Вищезазначені фармакотерапевтичні ефекти глітазонів можна вважати бажаними

при терапії туберкульозу легень. Особливо важливим є те, що глітазони прямо не стимулюють секрецію інсуліну. Доведена активність глітазонів у осіб з нормальною та зниженою масою тіла. В експериментальних дослідженнях зафіксована протективна здатність глітазонів щодо інсулярного апарату при дії факторів, викликаючих його пошкодження [19, 24]. Препарати цієї групи рекомендовані для застосування у осіб із порушеною толерантністю до глюкози та іншими факторами ризику ЦД з метою профілактики його розвитку [4]. Дані клінічних спостережень за великою кількістю хворих, які отримували тіазолідинедіони нової генерації (розиглїтазон і піоглітазон) довели їх добру переносимість особами різного віку, відсутність гепатотоксичності, добру сумісність з іншими лікарськими засобами [12, 16].

#### Матеріали та методи

13 хворим на туберкульоз з доклінічними порушеннями ВО (порушена толерантність до глюкози і порушена глікемія натщесерце), які склали 1 групу, в комплексну протитуберкульозну терапію було включено піоглітазон (піонорм, виробництво "Мікро Лабс Лімітед", Індія) по 30 мг 1 раз на добу строком на 3 місяці. В 2 групу увійшли 23 хворих на туберкульоз з порушенням глікемії, які отримували тільки протитуберкульозну терапію, в 3 групу — 20 хворих на туберкульоз без порушень глікемії, в 4 групу — 20 здорових осіб аналогічної статі і віку без порушень глікемії. У хворих всіх трьох груп були поширені форми туберкульозу (вперше виявлені процеси та рецидиви), хворі в групах були співставимі за статтю, віком, характеристиками туберкульозного процесу. Інфільтративні та дисеміновані форми туберкульозу розподілилися у хворих в кожній групі майже порівну.

Діагностика порушень глікемії здійснювалася за допомогою проведення стандартного орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) з 75 г глюкози з визначенням рівня глікемії на 0, 30, 120 хвилинах тесту [11] та інтерпретованого згідно діагностичних критеріїв ВООЗ (1999) [11].

Крім ОТТГ, для характеристики стану ВО також визначався вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) ме-

тодом іонообмінної хроматографії з використанням набору "Glycohemoglobin HbA<sub>1c</sub> Test" (Німеччина).

Оцінка чутливості до дії інсуліну здійснена при проведенні проби з інсуліновою гіпоглікемією при внутрішньовенному введенні простого інсуліну (Хумодар-Р, виробництво ЗАТ "Індар", Україна) в дозі 0,1 ОД/кг маси тіла з вимірюванням рівня глікемії на 0, 5, 10, 20, 30, 60, 120 хвилинах проби.

Повторне проведення ОТТГ, визначення рівня HbA<sub>1c</sub> та інсулінова проба проводилися через 5 днів після закінчення прийому піонорму.

Вірогідність різниці між частотою нормалізації ОТТГ в 1 та 2 група хворих оцінювалася за допомогою  $\chi^2$ -критерія Пірсона, решта показників оброблена з використанням t-критерія Ст'юдента.

#### Результати та їх обговорення

Отримані результати продемонстрували, що порушення ВО, зафіксовані під час проведення ОТТГ, також підтверджуються вірогідним, в порівнянні зі здоровими особами, підвищенням рівня HbA<sub>1c</sub> (Табл.). Збільшений вміст HbA<sub>1c</sub>, концентрація якого у окремих хворих досягала 7,5–8,0 %, свідчить, що тривалість гіперглікемічних порушень становила у цих хворих якнайменше 6–9 попередніх тижнів.

Показники інсулінової проби дозволили з'ясувати, що в патогенезі формування доклінічних порушень ВО у хворих на туберкульоз легень значущою ланкою є зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Введення екзогенного інсуліну хворих на туберкульоз не супроводжувалося відповідним зниженням концентрації глюкози в крові, що свідчило про наявність підвищеної резистентності до гіпоглікемізуючої дії інсуліну. Найвища резистентність при цьому відмічена у хворих на туберкульоз, які мали порушену толерантність до глюкози та порушену глікемію натщесерце. На 20 хвилині проби максимальне зниження глікемії склало у них лише 25,0 % від початкового рівня, вірогідно відрізняючись від такого у здорових осіб, у яких в цей час глікемія знизилася на 36, 7 %. Цей фактор свідчив про наявність гірших умов для тканинної утилізації глюкози та підтримки вуглеводно-

Таблиця

Динаміка показників ВО у хворих на туберкульоз легень до і після лікування піоглітазоном

Показник	До лікування			4 група (здорові особи) (n=20)	Після лікування	
	1 група (n=13)	2 група (n=23)	3 група (n=20)		1 група (n=13)	2 група (n=23)
Частота нормалізації ОТТГ, абс					8 **	4
%					61,5 **	17,3
Вміст HbA <sub>1c</sub> , %, (M ± m)	7,11±0,25 *	6,95±0,28*	5,68±0,24	5,05±0,22	5,92±0,28***	6,75±0,25
Глікемія під час проби з інсуліном, ммоль/л, (M ± m)						
0 хвилина	4,95±0,37	4,81±0,33	4,78±0,35	4,61±0,31	4,55±0,37	4,93±0,30
5 хвилина	4,71±0,32	4,65±0,27	4,51±0,19	4,05±0,18	4,23±0,23	4,68±0,19
10 хвилина	4,52±0,24*	4,47±0,21*	4,18±0,20	3,74±0,19	3,98±0,21 ***	4,15±0,25
20 хвилина	3,64±0,17*	3,57±0,19*	3,19±0,18	2,75±0,21	3,05±0,23***	3,38±0,20
30 хвилина	3,68±0,21*	3,64±0,23*	3,41±0,20	2,93±0,18	2,99±0,19***	3,50±0,29
60 хвилина	4,17±0,19	4,20±0,18	4,15±0,23	4,24±0,23	4,23±0,27	4,25±0,30
120 хвилина	4,60±0,22	4,78±0,27	4,55±0,21	4,84±0,28	4,65±0,31	4,83±0,31

Примітки. \* — відмінність вірогідна в порівнянні з 4 групою (p<0,05)

\*\* — відмінність вірогідна в порівнянні з 2 групою (p<0,001) після лікування

\*\*\* — відмінність вірогідна в порівнянні з показником до лікування (p<0,05)

енергетичного гомеостазу, коли до  $\beta$ -клітинного апарату підшлункової залози висуваються більш високі вимоги щодо його секреторної функції і у частини хворих вона неспроможна адекватно компенсувати порушення метаболізму глюкози, що клінічно проявляється різними гіперглікемічними станами.

Критеріями оцінки ефективності застосування піоглітазону при корекції порушень ВО служили визначення різниці між частотою нормалізації показників ОТТГ, динаміка рівня  $HbA_{1c}$  та результати інсулінової проби до і після лікування у хворих 1 групи в порівнянні з хворими 2 групи. Інтегральним наслідком метаболічних зрушень в бік нормалізації ВО під впливом терапевтичного втручання ми вважали повернення рівня глікемії натщесерце і на 2 годині ОТТГ до нормальних, згідно критеріїв ВООЗ, значень.

У хворих 1 групи через 3 місяці лікування піоглітазоном в 61,5 % спостерігалася нормалізація глікемії натщесерце і під час ОТТГ, що значно перевищувало частоту нормалізації цих показників в 2 групі, де нормалізація відбулася лише в 17,3 % випадків ( $p < 0,001$ ). Про покращання утилізації глюкози і ліквідації більш тривалих, ніж в нормі, епізодів підвищення глікемії, свідчило також виражене зниження рівня  $HbA_{1c}$  у хворих 1 групи (на 16,8 % від початкового показника), тоді як у хворих 2 групи його рівень залишився практично незмінним (зниження лише на 2,88 % від рівня до лікування).

Результати проби з інсуліновою гіпоглікемією дозволяють припустити, що відновлення толерантності до глюкози у хворих з порушеннями глікемії під впливом застосування піоглітазону в значній мірі відбулося за рахунок підвищення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. Мінімальні показники глікемії у хворих 2 групи після лікування майже досягли показників, притаманних здоровим особам, хоча пік мінімальної глікемії в порівнянні з останніми був зміщений з 20 на 30 хвилину проби, що свідчило про збереження деякої сповільненості реалізації гіпоглікемічного ефекту інсуліну.

Можна відмітити добру переносимість піоглітазону. Будь-яких ускладнень та небажаної побічної дії не було зафіксовано в жодному випадку.

### Висновки

1. У хворих на туберкульоз легень з порушеною толерантністю до глюкози і порушеною глікемією натщесерце глибина розладів ВО підтверджена підвищенням вмісту  $HbA_{1c}$  і в патогенезі цих порушень суттєву роль відіграє фактор зниження чутливості периферичних тканин до гіпоглікемізуючої дії інсуліну.

2. Під впливом піоглітазону відбулася вірогідна нормалізація досліджених нами окремих показників, які характеризують стан ВО: глікемії натщесерце або після глюкозного навантаження, зниження вмісту  $HbA_{1c}$  і поліпшення тканинної чутливості до дії інсуліну.

3. Отримані результати є підставою для подальших досліджень впливу тіазолідинедонів, препаратів з широким діапазоном дії, на гормонально-метаболічні параметри ВО у хворих на туберкульоз з доклінічними порушеннями глікемії з метою клініко-патогенетичного обґрунтування їх призначення цій категорії хворих.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — 2-е изд. перераб. и доп. — Москва: Универсум паблишинг, 1998. — 582 с.
2. Бегларян Н. Р. Особенности течения туберкулеза легких при пограничных нарушениях углеводного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 1992. — 24 с.

3. Зуева Н. А., Ефимов А. С. Новое в патогенезе и лечении сахарного диабета и его хронических осложнений. — Киев:ООО "ДСГ Лтд", 2003. — 88 с.
4. Зуева Н. А., Сологуб Н. В., Ефимов А. С. Авандія (розиглитазон) в терапії цукрового діабету (огляд літератури) // Медицина світу. — Т. 15., ч. 2. — С. 135–139.
5. Карачунский М. А., Бегларян Н. Р., Яковлева О. П. Особенности клиники и течения туберкулеза легких у больных с пограничными нарушениями углеводного обмена // Пробл. туб. — 1993. — № 5. — С. 16–17.
6. Ковалева С. И. Распространенность сахарного диабета среди больных туберкулезом // Пробл. туб. — 1982. — № 8. — С. 32–34.
7. Мастеров Г. Д. Туберкулез легких и функция инсулярного аппарата у больных в условиях рациональных методов антибактериальной и тканевой терапии: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1983. — 207 с.
8. Таджидинова М. Г., Аксенова В. А., Макинский А. И. Состояние углеводного обмена у длительно леченных детей и подростков с туберкулезом органов дыхания // Пробл. туб. — 2002. — С. 32–34.
9. Фирсова В. А., Овсянкина Е. С., Каминская Г. О., Русакова Л. И. Нарушения углеводного обмена и особенности течения туберкулеза у подростков, больных сахарным диабетом // Пробл. туб. — 2000. — № 4. — С. 17–19.
10. Чуканова В. П., Сергеев А. С., Поспелов Л. Е., Собкин А. Л. Эпидемиологический и иммуногенетический анализ взаимосвязи туберкулеза и сахарного диабета // Пробл. туб. — 2000. — № 4. — С. 11–14.
11. Шустов С. Б., Халимов Ю. Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии: Научно-методическое изд. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ СПб. — 2001. — 239 с.
12. Al-Salman J., Arjomand H., Kemp D. G., Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132., № 2. — P. 121–124.
13. Camerini-Davalos R., Velasco C., Glasser Ph. Et al. Drug induced reversal of early diabetic microangiopathy // New. Eng.J. Med. — 1983. — Vol. 309, № 3. — P. 1551–1556.
14. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16, №3. — P. 179–192.
15. Davies G. F., Khandelwal R. I., Roesler W. J. Troglitazone inhibits expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene by an insulin independent mechanism // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — Vol. 1451, №1. — P. 122–131.
16. Filz H. P. Insulin sensitizer. A new therapy option for type 2 diabetic patients // M. M. W. Fortschr. Med. — 2000. — Vol. 142, №38. — P. 31–33.
17. Frias J. P., Gu J. G., Kruzszyńska G. T., Olefsky J. M. Metabolic effects of troglitazone therapy in type 2 diabetic, obese, and lean normal subjects // Diabet. Care. — 2000. — Vol. 23, № 1. — P. 64–69.
18. Gale E. A. Lessons from the glitazones: a story of drug development // Lancet. — 2001. — № 357 (9271). — P. 1870–1875.
19. Ogawa J., Takahashi S., Fujiwara T. et al. Troglitazone can prevent development of type 1 diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin in mice // Life. Sci. — 1999. — Vol. 65, № 12. — P. 1287–1296.
20. Petersen K. F., Krssak M., Inszucchi S. et al. Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes // Diabet. — 2000. — Vol. 49, № 5. — P. 827–831.
21. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. — Geneva: Department of noncommunicable disease, 1999. — 59 p.
22. Sartos G., Schersten B., Carlstrom M. et al. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation // Diabet. — 1980. — Vol. 29, № 1. — P. 41–49.
23. Shirai K., Itoh G., Sasaki H. et al. The effect of insulin sensitizer, troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1999. — Vol. 46, № 1. — P. 35–41.
24. Takamura T., Ando H., Hagai G. et al. Pioglitazone prevents mice from multiple low-dose streptozotocin-induced insulinitis and diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 1999. — Vol. 44, № 2. — P. 107–114.

## ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЗАСТОСУВАННЯ ТІАЗОЛІДИНЕДІОНІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СТАНУ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ З ДОКЛІНІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ГЛІКЕМІЇ

*О. Г. Андреева*

*Резюме*

Представлені результати застосування піоглітазону у 13 хворих на легеневий туберкульоз, які мали різні гіперглікемічні порушення (крім клінічно явного цукрового діабету). Включення в комплексну протитуберкульозну терапію піоглітазону сприяло нормалізації показників глюкозотолерантного та гіпоглікемічного тесту, зменшилась концентрація глікозильованого гемоглобіну. Отримані результати є підставою для подальшого вивчення ефективності тіазолідинедіонів в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз з вищезазначеними порушеннями вуглеводного обміну, які є фактором ризику розвитку цукрового діабету.

## STUDY OF POSSIBLE APPLICATION OF THIAZOLIDINEDIONES FOR CORRECTION OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH PRECLINICAL GLYCAEMIA DISTURBANCES

*O. G. Andreeva*

*Summary*

There was presented the results of application of pioglitazone in 13 pulmonary tuberculosis patients with different hyperglycemia disturbances (with the exception of diabetes mellitus). The inclusion in complex antituberculosis therapy of pioglitazone normalized the results of glucose tolerance test and test with hypoglycemia, decreased of glycosylated hemoglobin concentration. These results necessitate further study of effectiveness of medicine in complex treatment of patients with hyperglycemia disturbances, which is risk factor of diabetes mellitus.