

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ЗАГУТА ЮЛІЯ БОРИСІВНА

УДК 616.24-0002.5-07-085:612.017.1:57.04:576.097.3

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНИХ СИСТЕМ
АДАПТАЦІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ
НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ
В ПОЄДНАННІ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ**

14.01.26 – фтизіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Процюк Раду Георгійович,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мельник Василь Павлович,

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», завідувач кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Грищук Леонід Андрійович,

Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Захист дисертації відбудеться «25» червня 2018 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «24» травня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема ко-інфекції туберкульоз (ТБ)/вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) в Україні та багатьох інших країнах світу набула загрозливого характеру, оскільки з кожним роком збільшується захворюваність і смертність від цього поєднаного захворювання (Фещенко Ю. І., Мельник В. М., 2016; WHO report, 2012; Мельник В. П., 2017).

Серед СНІД-індикаторних захворювань, які беруться під нагляд з уперше в житті встановленим діагнозом ВІЛ-інфекція, незалежно від стадії інфікування, перше місце займає ТБ (Петренко В. І., Процюк Р. Г., 2015). І хоч з 2005 р. захворюваність на ТБ в Україні поступово знижується, число ВІЛ-інфікованих і хворих на хіміорезистентний ТБ зростає. Також залишається високим показник смертності від поєднаної патології, який у 2016 році склав по Україні – 4,2 на 100 тис. населення (ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», 2017).

Тенденція до зниження ефективності лікування спостерігається внаслідок таких причин як поширення лікарсько-стійких штамів збудника, висока частка поширених форм ТБ, низький матеріально-побутовий рівень багатьох хворих (Lunnroth et al., 2010). У хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ до цих факторів, додаються ще й розлади у функціонуванні нейро-імуно-ендокринної системи і метаболічні порушення, які досі ще недостатньо вивчені. Тому актуальним залишається розробка методів корекції імунологічних та метаболічних порушень для покращення ефективності лікування цієї категорії хворих (Варченко Ю. А., 2015; Зозуляк В. І. та ін., 2015).

Стан симпато-адреналової системи (САС) і гіпофізарно-наднирникової системи у хворих на ТБ вивчався в нечисленних дослідженнях. До того ж, результати цих робіт є дещо суперечливі. В ряді досліджень повідомляється про стійке пригнічення глюкокортикоїдної функції наднирників при туберкульозному процесі (Мажак К. Д., 2003). Інші автори, навпаки, свідчать про існування при ТБ гіперкортизолемії і гіперактивності САС (Сухова Е. В., 2003).

Про стан системи глюкагону у ВІЛ-негативних хворих на ТБ є лише поодинокі повідомлення (Андрєєва О. Г., 2010). Праць, у яких досліджувався зв'язок гормональних параметрів із розвитком кахексії ми не знайшли. Вивчення цієї проблеми є важливим у хворих на поєднану патологію, оскільки саме у них часто спостерігається значне зниження маси тіла або кахексія. Повідомлень про ефективність застосування препаратів системної анаболічної дії в лікуванні хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ не знайдено. Є дані про доцільність застосування анаболічних стероїдів при ВІЛ-кахексії (Мищенко Н.О., 2008), але при цьому немає повідомлень чи ефективна ця методика при поєднанні ТБ/ВІЛ.

Таким чином, вивчення стану гормональних систем, задіяних в реалізації реакцій стресової адаптації, з'ясування впливу порушень їх функціонування на перебіг туберкульозного процесу і розробка нових патогенетично-обґрунтованих методів корекції з метою підвищення ефективності лікування є актуальною задачею

фтизіатрії.

Важливість і недостатня вивченість зазначеної задачі обумовили проведення цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами, програмами.

Дисертація була фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Клінічний перебіг туберкульозу та методи лікування хворих на поєднані захворювання ТБ/ВІЛ-інфекція» (№ державної реєстрації 0105U001309).

Метою дослідження є вивчення змін функціонального стану гормональних систем адаптації та розроблення методів їх корекції препаратами анаболічної дії у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легень у поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Задачі дослідження:

1. Вивчити концентрацію глюкозону та гормонів, які характеризують стан гормональних систем адаптації (САС та гіпофізарно-наднирникової) у хворих на ко-інфекцію ВДТБ легень/ВІЛ.

2. Вивчити вміст інсуліну в крові натще, розрахувати коефіцієнт співвідношення інсулін/глюкозон і вивчити його зв'язок з індексом маси тіла (ІМТ).

3. Провести аналіз особливостей клінічного перебігу ТБ у взаємозв'язку зі станом ендокринного гомеостазу.

4. Вивчити рівень CD4+ та CD8+ клітин у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ та особливості стану досліджуваних гормональних систем в залежності від ступеня імуносупресії.

5. Визначити вплив різних видів лікування (антимікобактеріальна терапія, антимікобактеріальна терапія у поєднанні з інсуліном, антимікобактеріальна терапія у поєднанні з нандролоном) на функціональний стан гормональних систем адаптації.

6. Провести порівняльну оцінку клінічної ефективності лікування із застосуванням інсуліну і нандролону і дати клініко-патогенетичне обґрунтування застосування гормональних препаратів з анаболічною дією – інсуліна і нандролону.

Об'єкт дослідження. вперше діагностований туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Предмет дослідження. Клінічні біохімічні, імунологічні, гормональні, показники у хворих на ВДТБ легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Наукова новизна отриманих результатів.

Отримані нові наукові дані щодо функціональних особливостей гормональних систем стресової адаптації (САС та гіпофізарно-наднирникової, α -клітинного апарату підшлункової залози) у хворих на ВДТБ легень поєднаний з ВІЛ-інфекцією. Встановлена підвищена активність гіпофізарно-наднирникової системи з ознаками її дисфункції і висока активність САС, яка переважно реалізується реакцією її адреналової ланки.

Вперше встановлені наукові дані про особливості гормональних систем стресової адаптації (САС та гіпофізарно-наднирникової, α -клітинного апарату підшлункової залози) в залежності від клінічних характеристик перебігу ко-інфекції

ТБ/ВІЛ (поширеності легеневого процесу, клінічної форми ТБ, ІМТ, ступеня імуносупресії). У хворих на ВДТБ/ВІЛ доведений зв'язок ІМТ з величиною коефіцієнту співвідношення інсулін/глюкагон ($r = + 0,65$; $p < 0,05$), що підтверджує задіяння гормональної складової у патогенезі розвитку кахексії при ТБ/ВІЛ.

Доповнені наукові дані щодо клінічної ефективності застосування в інтенсивній фазі комплексної терапії хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ препаратів інсуліну і нандролону, що мають системну анаболічну дію (інсулін і нандролону). Доведено, що призначення інсуліну сприяє скороченню строків припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин деструкції, середньої тривалості курсу лікування. Ефективність нандролону була нижчою і достовірно проявилася тільки стосовно строків припинення бактеріовиділення і, відповідно, строків лікування.

Практичне значення одержаних результатів. Практична цінність дослідження визначається обґрунтуванням доцільності застосування в комплексній терапії у хворих на ВДТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією препаратів інсуліну та нандролону, які позитивно впливають на стан імунної системи та динаміку клінічного перебігу туберкульозу. Розроблений спосіб лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ із застосуванням нандролону. Отримано патент України на корисну модель «Спосіб лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом» №73001 від 10.09.2012 р.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні результати дисертаційного дослідження впроваджено в практичну діяльність відділень Комунального закладу «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», Комунального закладу «Нікопольський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради».

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея та організація дослідження, самостійно проведений патентно-інформаційний пошук та огляд наукової літератури за темою дисертації, формулювання мети та завдань наукової роботи. Автором особисто проведено відбір, клінічне обстеження і лікування хворих. Дисертант самостійно проводила аналіз та узагальнення результатів клінічних і лабораторних досліджень. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації та друковані роботи, співавторам друкованих робіт належить консультативна допомога. Сумісно з науковим керівником сформульовано висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на Всеукраїнській науково-методичній конференції «Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення» (м. Полтава, 2012 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства» (м. Одеса, 2012 р.), науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на

розвиток медичної практики» (м. Київ, 2015 р.), науково-методичній конференції кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2013 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із яких 6 статей (в тому числі 3 у виданнях, що включені до міжнародних наукометричних систем), 4 тез доповідей у матеріалах науково-методичних і науково-практичних конференцій, з'їздів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3 розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який нараховує 231 найменування (із них 146 іноземних). Робота ілюстрована 35 таблицями та 1 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач обстежено 111 хворих на різні клінічні форми вперше діагностованого туберкульозу (ВДТБ) легень I категорії та ВДТБ легень I категорії в поєднанні з ВІЛ-інфекцією віком від 19 до 60 років, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в КЗ «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської області в період з 2011 р. по 2013 р. Розподіл за статтю: чоловіків 92 (82,8 %), жінок 19 (17,2 %).

Критеріями виключення з дослідження були: тяжкий загальний стан хворого з поліорганною недостатністю, прогресуючі генералізовані форми ТБ (міліарний), захворювання передміхурової залози (рак, простатит), цукровий діабет, гострі захворювання печінки, виразкова хвороба шлунку, виражені набряки, зумовлені ураженнями нирок або серця. Наявність серед критеріїв виключення зазначених захворювань була обумовлена тим, що вони є протипоказаннями до призначення препаратів інсуліну і нандролону.

На першому етапі дослідження з 30 хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції була сформована 1 група, з 81 хворого з наявністю ко-інфекції ТБ/ВІЛ – 2 група. З метою встановлення особливостей клінічного перебігу ТБ та функціонального стану гормональних систем було проведено дослідження клінічних і лабораторних показників обох груп хворих та проведена їх порівняльна оцінка.

Склад груп був співставний за статтю, віком і характеристиками туберкульозного процесу. Всім хворим призначалася антимікобактеріальна терапія згідно з чинними наказами МОЗ України.

На другому етапі дослідження хворі 2 групи були розподілені на групу порівняння (2-а) кількістю 20 осіб і дві основні групи, з яких групу 2-в склали 30 хворих і групу 2-с склав 31 хворий. Хворі 2-а підгрупи отримували тільки стандартизовану антимікобактеріальну терапію, хворі 2-в підгрупи – антимікобактеріальну терапію з включенням інсуліну, хворі 2-с підгрупи –

антимікобактеріальну терапію з включенням нандролону. Нандролон застосовувався за наступною методикою: при поступленні до стаціонару на початку інтенсивної фази лікування призначався нандролон по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижні. Курс лікування складав 2 місяці (Загута Ю. Б., 2012).

Методика застосування інсуліну: хворим на ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією у комплексну протитуберкульозну терапію включався інсулін короткої дії щоденно строком 2 місяці. Інсулін призначався підшкірно, починаючи з добової дози 0,1 МО/кг маси тіла, 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 за методикою, наведеною (Андрєєва О. Г., 2005 р).

Всі хворі при надходженні до стаціонару були обстежені в обсязі обов'язкового для хворих на ТБ діагностичного мінімуму. У всіх хворих також розраховувався ІМТ за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{м}^2)$. Кахексія у хворого визначалася при ІМТ меншому за 17 кг/м² або документованому зниженні маси тіла більше ніж на 7,5–10 % від вихідної. Вираженість у хворих об'єктивних і суб'єктивних клінічних симптомів була оцінена у балах за методикою, наведеною Пліканчук О. В. (2011).

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювався хворим на підставі виявлення антитіл до ВІЛ з використанням імуноферментної тест-системи «Genscreen HIV^{1/2}Version 2» (ВІО-RAD, Франція) та консультації лікаря-інфекціоніста центру СНІДу. Всім хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ на початку захворювання також призначалася антиретровірусна терапія.

Оцінка клінічної ефективності терапії проводилася за визначенням клінічного перебігу захворювання: термінів зникнення симптомів інтоксикації і бронхо-легеневих симптомів, припинення бактеріовиділення, загоєння порожнин деструкції та регресією вогнищево-інфільтративних змін в легенях за даними рентгенологічного обстеження.

Лабораторні дослідження проводилися до початку лікування в перші 3 дні від надходження хворих до стаціонару і через 2 місяці після початку лікування. Також були визначені кінцеві результати лікування після закінчення курсу хіміотерапії. Перерв в лікуванні не спостерігалось.

Концентрація кортизолу в плазмі крові визначалася імуноферментним методом (набір реактивів фірми «Алкор-БІО»). Для характеристики стану регуляторних механізмів глюкокортикоїдної секреторної функції коркового шару наднирників вивчена концентрація в плазмі крові АКТГ імуноферментним методом (набір реактивів фірми «DRG», Німеччина). Для оцінки функціонального стану мозкового шару наднирників досліджувалася екскреція адреналіну і норадреналіну в добовій сечі флюорометричним методом.

Концентрація глюкогону в плазмі венозної крові та інсуліну в сироватці крові була досліджена за допомогою реактивів фірми «DRG», Німеччина.

Стан клітинної ланки імунітету оцінювався за кількістю Т-лімфоцитів за допомогою методу моноклональних антитіл з використанням системи візуалізації

реактивів фірми «Beckman Coulter Inc/ USA».

Стан гормональних систем та клітинної ланки імунітету було також вивчено у 24 практично здорових осіб віком від 19 до 60 років.

Порівняння значень величин різних показників між групами хворих та оцінка достовірності відмінностей вивчалися за параметричними і непараметричними методами варіаційної і рангової статистики з застосуванням t-критерію Ст'юдента, U-критерію Уїлкоксона-Манна-Уїтні (Лапач С. М., 2002). Критичний рівень значимості (P) при оцінці статистичних гіпотез приймали за 0,05. Дані результатів дослідження оброблялися за допомогою ліцензійних програмних продуктів (пакет Microsoft Office Professional 2011 (Excel), ліцензія № MB1769769).

Результати досліджень та їх обговорення. Із анамнезу хвороби встановлено, що у 45 (56,7 %) хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ симптоми інтоксикації відмічалися за $(3,1 \pm 0,2)$ місяці до моменту звернення за медичною допомогою, а у 30,9 % з них протягом періоду, що перевищує 6 місяців. Пізніше до симптомів інтоксикації приєднувалися бронхолегеневі симптоми (кашель з мокротинням або сухий) і найчастіше саме їх поява спонукала хворих звернутися до медичного закладу. У ВІЛ-негативних пацієнтів до моменту звернення у заклади охорони здоров'я інтоксикаційний синдром тривав в середньому $(0,7 \pm 0,1)$ місяця.

При порівняльній оцінці клінічних проявів встановлено, що у хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ спостерігався більш тяжкий перебіг ТБ, за сумарною оцінкою в балах достовірно відрізняючись ($p < 0,05$) від такого у хворих на ТБ без супутньої ВІЛ-інфекції. Це відбувалось переважно за рахунок достовірно вираженої інтенсивності проявів інтоксикаційного синдрому (температурної реакції, виснаження) та більшої поширеності легеневого процесу. Прояви інтоксикаційного синдрому у хворих 2 групи за сумою балів були виражені у 2,6 рази більше $(5,4 \pm 0,54)$, ніж у хворих 1 групи $(2,1 \pm 0,7)$, ($p < 0,05$). Це відбувалось рівною мірою як за рахунок зменшення маси тіла, так і вищих значень температури тіла. При наявності більшої поширеності легеневого процесу за рентгенологічними ознаками у хворих 2 групи, масивність бактеріовиділення у хворих обох груп була однаковою (за балами відповідно $(2,7 \pm 0,3)$ та $(3,0 \pm 0,5)$ ($p > 0,05$).

ІМТ – показник, що корелює з вираженістю ендогенної інтоксикації і є об'єктивним маркером ступеня кахексії. У хворих на ВДТБ без ВІЛ-інфекції ІМТ дорівнює $(20,1 \pm 1,1)$ кг/м², у хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ $(16,2 \pm 0,8)$ кг/м², у здорових осіб $(24,9 \pm 0,9)$ кг/м², між групами хворих і зі здоровими особами спостерігається вірогідна різниця ($p < 0,05$).

Глюкокортикоїдна функція до початку лікування була значно напруженою у хворих обох груп, відмічався підвищений рівень кортизолу і АКТГ порівняно зі здоровими особами (табл. 1). Концентрація кортизолу у хворих 1 групи була 2,4 рази вищою, ніж у здорових осіб, а у хворих 2 групи вищою лише у 1,7 рази. Аналогічна закономірність відмічалася і щодо АКТГ: його концентрація в крові у хворих 1 групи була вищою у 4,2 рази, ніж у здорових, а у хворих 2 групи – у 2,5 рази ($p < 0,05$).

Спостерігалася дисоціація показників АКТГ і кортизолу між групами хворих: у

хворих 2 групи відношення концентрації кортизолу до АКТГ становило 5,7, у хворих 1 групи – 4,7 ($p < 0,05$). Дисбаланс АКТГ і кортизолу можна пояснити зниженням функції кори наднирників, які на момент діагностики ТБ вже були наявні. Функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи виявив залежність від клінічної форми ТБ тільки у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ: між концентрацією обох гормонів у хворих на інфільтративний і дисемінований ТБ 1 групи достовірної різниці не було, але у хворих 2 групи вона спостерігалась та полягала у достовірно нижчому вмісті і кортизолу ($399,6 \pm 21,6$) нмоль/л і АКТГ ($63,6 \pm 9,8$) пг/мл у 44 (54,4 %) хворих на дисемінований ТБ порівняно з 37 (45,6 %) хворими на інфільтративний ТБ ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Концентрація гормонів у крові і екскреція адреналіну і норадреналіну в сечі у хворих 1 і 2 груп ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи (n=24)	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=81)	p
Кортизол, нмоль/л	$245,2 \pm 11,6$	$586,5 \pm 19,3$	$423,9 \pm 17,7$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
АКТГ, пг/мл	$29,9 \pm 2,4$	$123,5 \pm 9,3$	$74,2 \pm 5,4$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
Кортизол/АКТГ	$8,2 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,3$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
Адреналін, нмоль/добу	$24,6 \pm 1,8$	$75,7 \pm 3,2$	$105,8 \pm 5,1$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
Норадреналін, нмоль/добу	$120,5 \pm 6,3$	$137,9 \pm 6,7$	$144,5 \pm 5,4$	$p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 > 0,05$
Коефіцієнт адреналін/норадреналін	$0,2 \pm 0,03$	$0,5 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,03$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
Глюкагон, нг/л	$41,9 \pm 5,5$	$154,6 \pm 11,8$	$216,3 \pm 14,8$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$
Інсулін, пмоль/л	$87,5 \pm 4,3$	$48,3 \pm 4,4$	$52,8 \pm 3,4$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 > 0,05$
Коефіцієнт інсулін/глюкагон	$2,1 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,04$	$0,2 \pm 0,03$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 > 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – здорових та хворих 1 групи, p_2 – здорових та хворих 2 групи; p_3 – хворих 1 і 2 груп.

Вплив на величину показників мала поширеність легеневого процесу: у хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією кортизолу і ступенем поширеності туберкульозного процесу,

розрахованому по бальній системі (до 2 сегментів, 1 частка, 2 частки, більше 2 часток легені): ($r = -0,36$; $p < 0,05$), у хворих 2-ої групи ця взаємозалежність була більш високою ($r = -0,51$; $p < 0,05$)

У хворих на ВДТБ/ВІЛ спостерігається більш висока активність САС (екскреція адреналіна ($105,8 \pm 5,1$) нмоль/добу, норадреналіна ($144,5 \pm 5,4$) нмоль/добу), при наявності ознак її дисфункції (коефіцієнт адреналін/норадреналін дорівнював ($0,73 \pm 0,05$), що в поєднанні з менш значним підвищенням активності гіпофізарно-наднирникової системи (див. табл. 1) свідчить про зниження резервних адаптаційних можливостей організму в цілому.

Величини концентрацій глюкагону, інсуліну та коефіцієнта їх співвідношення свідчать, що у хворих усіх груп загальна направленість метаболізму зміщена у бік домінування катаболічних реакцій, а на тлі підвищеного вмісту інших гормонів стресадаптивної ланки це завжди має фізіологічним наслідком системне посилення реакцій катаболізму (глікогеноліз, глюконеогенез, ліполіз, білковий катаболізм) Про таку фізіологічну закономірність відомо із джерел по фізіології ендокринної системи (Корпачев В. В., 2001; Дедов И. И., 2008). Найбільший зсув у бік катаболічних процесів відмічено у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ (коефіцієнт інсулін/глюкагон становив ($0,24 \pm 0,03$). У здорових людей величина цього показника становила ($2,08 \pm 0,16$), у хворих 1 групи ($0,31 \pm 0,04$) ($p < 0,05$).

Такий стан контрінсулярних гормональних систем в поєднанні зі зниженою функцією інсулярного апарату призводять до поглиблення метаболічних розладів і, зокрема, до такого ускладнення, як кахексія. Існування конкретних метаболічних наслідків тривалої підвищеної активності гормональних систем стресової адаптації підтверджує наявність позитивного кореляційного зв'язку коефіцієнту співвідношення інсулін/глюкагон з показником ІМТ хворих. У хворих 1 групи коефіцієнт кореляції між індексом інсулін/глюкагон та ІМТ дорівнював ($r = +0,25$; $p < 0,05$), у хворих 2 групи цей зв'язок ще більш виражений ($r = +0,65$; $p < 0,05$). Зазначений зв'язок підтверджує задіяння гормональної складової у патогенезі кахексії при ко-інфекції ТБ/ВІЛ.

Концентрація кортизолу виявила чітку її залежність від ступеня імуносупресії. У хворих з $CD4+$ більше 200 кл/мкл⁻¹ його концентрація була високою ($561,6 \pm 16,8$) нмоль/л і практично не відрізнялася від такої у ВІЛ-негативних хворих, забезпечуючи адекватну функціональну відповідь гіпофізарно-наднирникової системи на фактор захворювання. У хворих з вираженим пригніченням імунітету ($CD4+$ менше 200 кл/мкл⁻¹) вона була достовірно нижчою ($276,4 \pm 18,5$) нмоль/л ($p < 0,05$), що при поширених легневих процесах свідчить про відсутність повноцінної реакції цієї гормональної системи. Також при зниженні $CD4+$ менше 200 кл/мкл⁻¹ концентрація глюкагону ($247,4 \pm 15,3$) нг/л та екскреція адреналіну збільшується ($129,5 \pm 5,5$) нмоль/добу, що свідчить про виснаження у цих хворих механізмів стресової адаптації.

Через 2 місяці від початку лікування у хворих всіх підгруп відбулися достовірні позитивні зміни клінічної симптоматики. Але ефективність лікування в основних

підгрупах була вищою, ніж у контрольній, насамперед, за рахунок достовірно швидшої регресії рентгенологічних змін, проявів інтоксикаційного синдрому і негативації мокротиння. Так, найбільш виражене поліпшення апетиту і збільшення ІМТ до $(18,9 \pm 0,6)$ кг/м² було у хворих, які отримували інсулін. Підвищення ІМТ відбулося також у хворих 2-а ($16,7 \pm 0,7$) кг/м² і 2-с підгруп ($17,8 \pm 0,7$) кг/м², але воно не було вірогідним в порівнянні з показниками до лікування.

Через 2 місяці в усіх підгрупах хворих відбувалося зниження кортизолемії порівняно з показником до лікування, але лише у хворих 2-в підгрупи це зниження виявилось достовірним ($419,8 \pm 18,5$) нмоль/л проти ($335,7 \pm 20,6$) нмоль/л, ($p < 0,05$), хоча нормалізації концентрації кортизолу не відбувалося навіть у хворих цієї підгрупи. Аналогічної направленості змін зазнала концентрація у крові АКТГ. Коефіцієнт кортизол/АКТГ після лікування із застосуванням анаболічних препаратів засвідчив значне зменшення дисоціації між цими гормонами та наближення їх до показників здорових ($8,21 \pm 0,35$), найбільш виражене у хворих основних підгруп ($9,19 \pm 0,42$) та ($8,24 \pm 0,35$), що свідчить про покращення функції кори наднирників.

У хворих всіх підгруп після лікування відбулося вірогідне зниження тону адреналової ланки САС, концентрація адреналіну у хворих 2-в підгрупи навіть наблизилася до рівня здорових осіб ($32,4 \pm 4,3$) нмоль/добу, ($p > 0,05$), але у хворих 2-с підгрупи зниження концентрації адреналіну не було настільки вираженим ($44,3 \pm 3,5$) нмоль/добу.

Якщо до початку лікування базальна концентрація глюкагону майже в 10 разів перевищувала таку у здорових осіб, то після лікування у всіх хворих спостерігалось зниження вмісту цього гормону, але достовірним воно виявилось лише у хворих 2-в підгрупи ($125,3 \pm 15,3$) нг/л і 2-с підгрупи ($153,8 \pm 14,5$) нг/л., різниця з хворими, які не отримували корекцію ($p < 0,05$). Введення в терапію інсуліну сприяло найбільшому зниженню концентрації глюкагону у зв'язку із особливостями фізіологічних механізмів взаємодії цих гормонів: інсулін пригнічує секреторну відповідь α -клітин підшлункової залози. Коефіцієнт інсулін/глюкагон підвищився у всіх хворих, найбільше у хворих 2-в і 2-с підгрупи, відповідно до ($0,5 \pm 0,04$) та ($0,4 \pm 0,03$) ($p < 0,05$). Тим не менш, порівнянно зі здоровими людьми, направленість метаболічної рівноваги у хворих всіх підгруп після лікування все ж залишалася зрушеною в бік переважання процесів катаболізму.

Після лікування у хворих 2-в підгрупи відбулося більш значне, ніж у хворих 2-а підгрупи, підвищення абсолютної кількості CD4+, а також достовірне підвищення відносної кількості CD4+ (%). Але абсолютної кількості CD4+, притаманної здоровим особам, показники хворих 2-в підгрупи, як і інших підгруп, не досягли ($p < 0,05$). Слід відзначити також, що тільки у хворих 2-в підгрупи відносний рівень CD4+ ($42,5 \pm 1,6$)% перестав достовірно відрізнятися від показника здорових осіб ($p > 0,05$). У хворих 2-с підгрупи покращення імунологічних показників було менш вираженим, ніж у хворих 2-в підгрупи, кількість CD4+ склала ($396 \pm 7,2$), але більшим, ніж у хворих, які отримували тільки

антимікобактеріальну терапію ($339 \pm 3,9$).

Отримані результати можна пояснити інтегральним проявом добре вивчених на теперішній час клітинних фізіологічних ефектів інсуліну, які мають наслідком нормалізацію всіх видів обміну, поліпшення енергетичного потенціалу клітин, системну активацію біосинтетичних процесів, а особливо притаманним інсуліну мітогенним та імуностимулюючим ефектом. Позитивний вплив нандролону на імунологічні показники теж мав місце, але він був не настільки виражений, як вплив інсуліну, що можна пояснити більш вузьким спектром його метаболічних ефектів.

Зміни концентрації загального білку продемонстрували позитивний вплив на процеси білкового анаболізму обох препаратів: відбулося значиме його підвищення порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$) в підгрупі 2-в до ($76,9 \pm 0,26$) г/л і 2-с до ($78,2 \pm 0,22$) г/л. У хворих підгрупи 2-а такого підвищення не відбулося ($p > 0,05$).

Тривалість інтенсивної фази лікування становила у хворих не менше 2 місяців. Частина хворих за показаннями інтенсивна фаза подовжувалася до 3 або до 4 місяців. Середня тривалість інтенсивної фази лікування у хворих підгрупи 2-а становила ($3,1 \pm 0,1$) міс., в підгрупі 2-в – ($2,5 \pm 0,1$) міс., в підгрупі 2-с – ($2,8 \pm 0,1$) міс., ($p < 0,05$) порівняно з показниками підгрупи 2-а. За строками припинення бактеріовиділення достовірна різниця у бік скорочення порівняно з підгрупою 2-а була у хворих обох основних груп, що відображено на рис. 1.

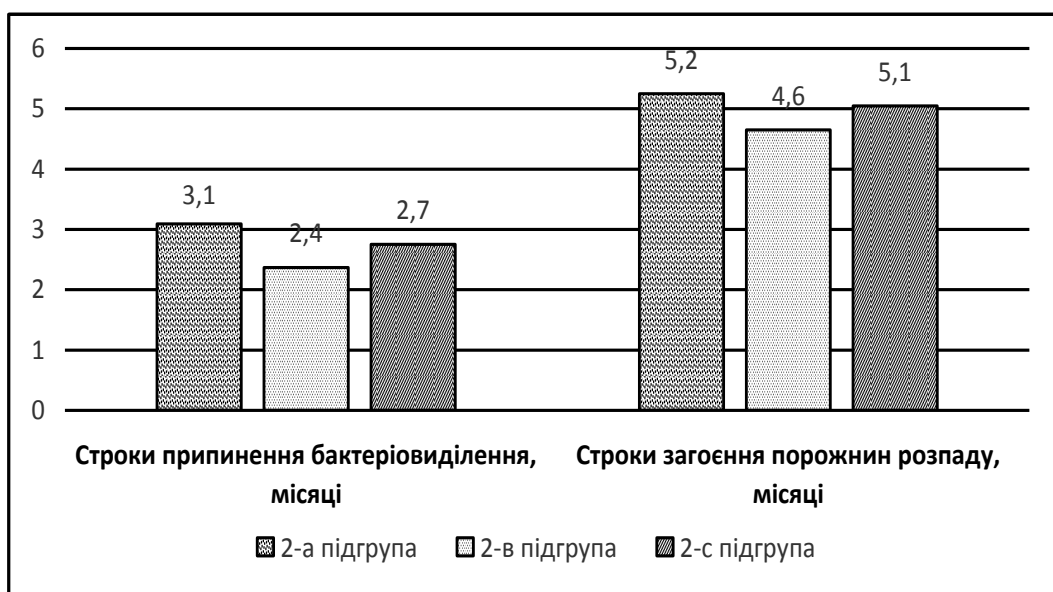


Рис. 1. Ефективність лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ за строками припинення бактеріовиділення і загоєння порожнин розпаду із застосуванням інсуліну і нандролону

Тривалість загоєння порожнин деструкції були достовірно коротшими у порівнянні з підгрупою 2-а тільки у хворих, які отримували інсулін. Середня тривалість курсу хіміотерапії хворих, які завершили лікування за 1 категорією у хворих підгрупи 2-а виявилася достовірно довшою, ніж в основних підгрупах

(табл. 2). Найкоротшою тривалістю курсу хіміотерапії (за рахунок скорочення інтенсивної фази) була у хворих, які отримували інсулін ($p < 0,05$). Це можна пояснити даними інших авторів, що саме якість початкової фази лікування ТБ в переважній мірі визначає прогноз і кінцеві наслідки, а нарощування клінічного ефекту після інтенсивної фази терапії відбувається повільніше (Савенков Ю. Ф., 2005).

Таблиця 2

Тривалість курсу хіміотерапії у хворих 2-а, 2-в, 2-с підгруп, які завершили лікування по 1 категорії ($M \pm m$)

Підгрупи хворих	Тривалість курсу хіміотерапії, місяці	p
2-а підгрупа (n=19)	7,3 \pm 0,04	
2-в підгрупа (n=29)	6,5 \pm 0,1	$p_1 < 0,05$
2-с підгрупа (n=31)	6,9 \pm 0,05	$p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$

Примітка. Вірогідність різниці значень показників: p_1 – хворих 2-в і 2-а підгруп, p_2 – хворих 2-с і 2-а підгруп, p_3 – хворих 2-с і 2-в підгруп.

За показниками кінцевих результатів лікування (виліковування, невдача лікування, летальний наслідок) показники трьох підгруп достовірно не відрізнялися.

Узагальнюючи вищезазначене, можна зробити висновок, що включення в протитуберкульозну терапію препаратів з гормональною анаболічною дією сприяє поліпшенню функціональних параметрів гормональних систем адаптації, скороченню термінів припинення бактеріовиділення, зменшенню проявів кахексії, покращенню імунологічних показників, скороченню інтенсивної фази і курсу хіміотерапії, не впливаючи суттєво на кінцеві результати лікування (виліковування, невдача лікування).

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі фтизіатрії – вивчення особливостей порушень функцій гормональних систем адаптації та розробка методів їх корекції у хворих ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ препаратами анаболічної дії.

1. У хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ спостерігається підвищення активності гіпофізарно-наднирничкової системи (концентрація кортизолу ($423,9 \pm 17,7$) нмоль/л, концентрація АКТГ ($74,2 \pm 5,4$) пг/мл) з ознаками її дисфункції і висока активність САС, що переважно реалізується реакцією її адреналової ланки (екскреція адреналіну ($105,8 \pm 5,1$) нмоль/добу).

2. Співвідношення активності глюкагону і функції інсулярного апарату свідчать, що у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ має місце низький рівень концентрації інсуліну, що на фоні підвищеного вмісту інших гормонів стресадаптивної ланки завжди має фізіологічним наслідком системне посилення реакцій катаболізму

(глікогеноліз, глюконеогенез, ліполіз, білковий катаболізм).

3. У хворих на ТБ без ВІЛ коефіцієнт кореляції між індексом інсулін/глюкагон та ІМТ дорівнює ($r = + 0,25$; $p < 0,05$), у хворих на ко-інфекцію цей зв'язок ще більш виражений ($r = + 0,65$; $p < 0,05$), що підтверджує задіяння гормональної складової у патогенезі кахексії при ТБ/ВІЛ.

4. Функціональний стан гіпофізарно-наднирникової системи у хворих на ко-інфекцію ВДТБ/ВІЛ виявляє залежність від клінічної форми ТБ (достовірно нижчий вміст кортизолу ($399,6 \pm 21,6$) нмоль/л і АКТГ ($63,6 \pm 9,8$) пг/мл у хворих на дисемінований ТБ в порівнянні з хворими на інфільтративний ТБ), у хворих на ТБ без ВІЛ-інфекції такої різниці не виявлено. Поширеність процесу також має вплив на величину гормональних показників (у хворих на ВДТБ/ВІЛ виявлено негативний кореляційний зв'язок між концентрацією кортизолу і ступенем поширеності туберкульозного процесу, розрахованому по бальній системі ($r = - 0,36$; $p < 0,05$), у хворих 2-ої групи ця взаємозалежність була більш високою ($r = - 0,51$; $p < 0,05$).

5. При зниженні кількості CD4+ менше 200 кл/мкл^{-1} у хворих на ВДТБ/ВІЛ посилюються зміни гормональних функцій: концентрація кортизолу знижується до ($276,4 \pm 18,5$ нмоль/л), а концентрації глюкагону ($247,4 \pm 15,3$ нг/л) та адреналіну ($129,5 \pm 5,5$ нмоль/добу) підвищуються, що свідчить про виснаження механізмів стресової адаптації.

6. Комплексне лікування хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ із застосуванням інсуліну і нандролону сприяє покращенню функціонального стану гіпофізарно-наднирникової системи: зменшує дисоціацію між кортизолом і АКТГ, що свідчить про відновлення функції кори наднирників, а у хворих, які отримували інсулін, відбувається достовірне зниження й базальної кортизолемії до ($335,5 \pm 21,7$) нмоль/л, ($p < 0,05$). У хворих, які отримували інсулінотерапію відбувається також значне зниження активності САС за рахунок її адреналової ланки до ($32,4 \pm 4,3$) нмоль/добу ($p < 0,05$) з одночасним відновленням її функціональних резервних можливостей.

7. Під впливом застосування інсуліну і нандролону відбувається достовірне зниження концентрації глюкагону і підвищення коефіцієнту інсулін/глюкагон, найбільш значним це підвищення є у хворих, які отримували інсулін ($0,5 \pm 0,04$), проти ($0,3 \pm 0,05$), ($p < 0,05$).

8. Інсулін має більшу ефективність в порівнянні з нандролоном, особливо щодо зменшення проявів інтоксикаційного синдрому і кахексії (ІМТ підвищується від ($16,3 \pm 0,7$) кг/м^2 до ($18,9 \pm 0,6$) кг/м^2 , ($p < 0,05$), а також виявив більш сильний вплив щодо покращення імунологічних показників (збільшення кількості клітин CD4+ до ($452,0 \pm 5,6$) кл/мкл^{-1}), деяких біохімічних і гематологічних показників: зменшення проявів анемії (підвищення гемоглобіну до ($109,4 \pm 0,3$) г/л), зниження ШОЕ до ($29,3 \pm 0,8$) мм/год, позитивні зрушення у формулі крові, підвищення кількості загального білку до ($76,9 \pm 0,3$) г/л, зменшення активності трансаміназ, зниження рівня сечовини і креатиніну.

9. Призначення інсуліну сприяє скороченню строків припинення бактеріовиділення в середньому на ($0,7 \pm 0,2$) міс., загоєння порожнин розпаду на

($0,6 \pm 0,2$) міс. За рахунок цього відбулося зменшення на 18 % кількості хворих, яким інтенсивна фаза подовжувалася від 2 до 4 місяців. Ефективність нандролону була нижчою і достовірно проявилася тільки стосовно скорочення строків припинення бактеріовиділення. Застосування інсуліну і нандролону істотно не впливає на кінцеві результати лікування (виліковування і невдача лікування).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим 1 категорії ВДТБ легень, поєданого з ВІЛ-інфекцією, особливо зі знизеним ІМТ (нижче 17 кг/м^2), доцільне застосування в період інтенсивної фази хіміотерапії, лікування інсуліном за наступною методикою: одночасно з комплексною протитуберкульозною терапією призначається інсулін короткої дії щоденно строком 2 місяця. Препарат призначається підшкірно, починаючи з добової дози $0,1 \text{ МО/кг}$ маси тіла і протягом тижня добова доза поступово підвищується до $0,2 \text{ МО/кг}$ маси тіла, залишаючись такою до закінчення лікування. Добова доза інсуліну розподіляється на три прийоми: за 20 хвилин перед сніданком, обідом і вечерею у співвідношенні 2:3:1 відповідно.

2. Застосування інсуліну доцільне при всіх формах ВДТБ легень, поєданого з ВІЛ-інфекцією за виключенням тяжких гостропрогресуючих генералізованих форм з поліорганною недостатністю. Протипоказаннями до призначення інсуліну є також зазначенні в інструкції до застосування препарату виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, стенокардія, кровохаркання, алергія на інсулін і компоненти препарату.

3. За неможливості призначення інсуліну хворим 1 категорії ВДТБ легень, поєданого з ВІЛ-інфекцією рекомендується призначення нандролону: препарат призначається одночасно з АМБП по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на 2 тижня, курс лікування складає 2 місяці. Протипоказаннями до призначення нандролону є тяжкі генералізовані форми ТБ, рак передміхурової залози, гострий і хронічний простатит, рак молочної залози, вагітність, декомпенсований цукровий діабет, гострі захворювання печінки.

4. Переносимість інсуліну і нандролону, як правило, задовільна. В окремих випадках, при недотриманні методики лікування при застосуванні інсуліну можлива поява симптомів неважкої гіпоглікемії, для усунення яких необхідно вжити розчин глюкози, солодкі напої, їжу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Процюк Р. Г. Ефективність застосування гормональних препаратів з анаболічною дією у лікуванні хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Р. Г. Процюк, Ю. Б. Загута, О. Є. Бегоулев // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16, №4. – С. 39–42. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів

тексту).

2. Загута Ю. Б. Вплив ретаболілу на гематологічні і біохімічні показники хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Ю. Б. Загута // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1 (16). – С. 33–39. *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

3. Процюк Р. Г. Функціональний стан адренкортикальної системи у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Р. Г. Процюк, Ю. Б. Загута, О. Є. Бегоулев // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1 (20). – С. 20–23. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). *Журнал включений до міжнародних наукометричних систем Google Scholar, Science Index.*

4. Загута Ю. Б. Вплив препаратів з анаболічною дією на динаміку показників функціонального стану адренкортикальної системи у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Ю. Б. Загута // Укр. пульмонол. журнал. – 2016. – № 3. – С. 49–52. (Пошукач: підбір клінічного матеріалу, аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання окремих фрагментів тексту). *Журнал включений до міжнародної наукометричної системи Index Copernicus.*

5. Загута Ю. Б. Зміни функціонального стану симпатико-адреналової системи при застосуванні інсуліну і ретаболілу в комплексному лікуванні у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / Ю. Б. Загута // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2016. – № 3. – С. 88–92.

6. Загута Ю. Б. Функціональний стан симпатико-адреналової системи хворих на туберкульоз, асоційований з ВІЛ-інфекцією [Текст] / Ю. Б. Загута // Лікарська справа. – 2013. – №8. – С. 63–66.

7. Вплив застосування ретаболілу на частоту побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати у хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією/СНІДом : матеріали всеукр. наук.-метод. конф. «Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення» [Текст] / Ю. Б. Загута, Р. Г. Процюк, О. Г. Андреева, О. Є. Бегоулев, Ю. А. Варченко // Проблеми екології та медицини : наук.-практ. журн. – Полтава, 2012. – Т. 17, № 1–2 (Додаток 1). – С. 19–20.

8. Бегоулев О. Є. Обґрунтування доцільності застосування препаратів з анаболічною дією у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ [Текст] / О. Є. Бегоулев, Ю. Б. Загута, О. Г. Андреева // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства», (Одеса, 21–22 груд. 2012 р.) : зб. наук. робіт. – Одеса, 2012. – С. 17–19.

9. Особливості функціонального стану симпатико-адреналової системи в залежності від клінічної форми туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію : матеріали V з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України [Текст] / Р. Г. Процюк, Ю. Б. Загута, О. Г. Андреева, О. Є. Бегоулев // Український пульмонол. журнал. (Додаток). – 2013. – № 3 (81). – С. 204.

10. Загута Ю. Б. Вплив застосування інсуліну на клінічні показники при комплексному лікуванні хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ / Ю. Б. Загута //

Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики», (Київ, 6–7 берез. 2015 р.) : зб. наук. робіт. – К., 2015. – С. 44–46.

АНОТАЦІЯ

Загута Ю. Б. Функціональні зміни гормональних систем адаптації та методи їх корекції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в поєднанні з ВІЛ-інфекцією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2018.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної фтизіатрії – вивченню функцій гормональних систем адаптації та розробці методів їх корекції у хворих на ко-інфекцію вперше діагностований туберкульоз легень/ВІЛ препаратами анаболічної дії – інсуліном та нандролоном для підвищення ефективності їх лікування.

В дослідженні, що включало 111 хворих на туберкульоз з ВІЛ-інфекцією і без ВІЛ-інфекції було встановлено, що застосування препаратів анаболічної дії патогенетично обґрунтоване, дозволяє досягти більш швидкої інволюції клінічних проявів туберкульозу, зменшення частоти розвитку побічних реакцій на хіміопрепарати, сприяє нормалізації показників біохімічного аналізу крові, клітинної ланки імунітету та деяких гематологічних показників. У порівнянні з пацієнтами контрольної групи при застосуванні інсуліну відбувалося скорочення середніх строків припинення бактеріовиділення на $(0,7 \pm 0,2)$ місяця, загоєння порожнин розпаду на $(0,6 \pm 0,2)$ місяця, тривалості інтенсивної фази на $(0,7 \pm 0,1)$ місяця. Ефективність нандролону була нижчою і достовірно проявилася стосовно строків припинення бактеріовиділення і, відповідно, строків інтенсивної фази лікування. Також застосування інсуліну і нандролону скорочує тривалість курсу хіміотерапії. Інсулін і нандролон призначаються в період інтенсивної фази лікування строком на 2 місяці.

Ключові слова: вперше діагностований туберкульоз легень, ВІЛ-інфекція, інсулін, нандролон.

ABSTRACT

Zahuta Y. B. Functional changes of hormone adaptation systems and methods of their correction in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis combined with HIV infection. – Manuscript.

Thesis for getting degree of Candidate in Medicine in specialty 14.01.26 – phthisiology. – State Organization "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv,

2018.

The thesis is devoted to the solution of actual problem of modern phthisiology: study of the functions of hormone adaptation systems and development of methods for their correction in patients co-infected with newly diagnosed pulmonary tuberculosis/HIV by anabolic drugs – insulin and nandrolone to improve the efficiency of their treatment.

In the study, which included 111 patients with tuberculosis with and without HIV infection, it was determined that the use of anabolic drugs is pathogenetically justified; it allows to achieve faster involution of clinical signs of tuberculosis, reduction of development frequency of adverse reactions to chemotherapy, promotes the normalization of rates of biochemical blood test, cellular immunity and some hematological parameters. Compared to patients of the control group, during the use of insulin the reduction of the average termination of bacterial secretion occurred at (0.7 ± 0.2) month, the healing of decay cavities at (0.6 ± 0.1) month, duration of intensive phase at (0.7 ± 0.1) month. The efficiency of nandrolone was lower and reliably expressed in terms of bacterial secretion termination, and, respectively, the terms of the intensive phase of treatment. Moreover, the use of insulin and nandrolone reduces the duration of chemotherapy course. Insulin and nandrolone are prescribed during intensive phase of treatment for a period of 2 months.

Key words: newly diagnosed pulmonary tuberculosis, HIV infection, insulin, nandrolone.

АННОТАЦИЯ

Загута Ю. Б. Функциональные изменения гормональных систем адаптации и методы их коррекции у больных впервые диагностированным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 – фтизиатрия. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи современной фтизиатрии – изучению функций гормональных систем адаптации и разработке методов их коррекции у больных ко-инфекцией впервые диагностированным туберкулезом легких/ВИЧ препаратами анаболического действия – инсулином и нандролоном для повышения эффективности их лечения.

В исследовании, которое включало 111 больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ и без больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции было установлено, что у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ имеет место повышение активности гипофизарно-надпочечниковой системы (концентрация кортизола $(423,9 \pm 17,7)$ нмоль/л, концентрация адренокортикотропного гормона $(74,2 \pm 5,4)$ пг/мл) с признаками ее дисфункции и высокая активность симпато-адреналовой системы, что преимущественно реализуется реакцией ее адреналового

звена (экскреция адреналина ($105,8 \pm 5,1$) нмоль/сутки).

Соотношение активности глюкагона и функции инсулярного аппарата свидетельствует, что у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ наблюдается низкий уровень концентрации инсулину, что на фоне повышенного содержания гормонов стресса адаптивного звена всегда имеет физиологическим последствием системное усиление реакций катаболизма (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, белковый катаболизм). У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции коэффициент корреляции между индексом инсулин/глюкагон и индексом массы тела составляет ($r = + 0,25$; $p < 0,05$), у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ эта связь еще больше выражена ($r = + 0,65$; $p < 0,05$), что подтверждает участие гормональной составляющей в патогенезе кахексии при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ.

При снижении количества клеток CD4+ меньше 200 кл/мкл^{-1} у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ нарастают изменения гормональных функций: концентрация кортизола снижается до ($276,4 \pm 18,5$ нмоль/л), а концентрации глюкагона ($247,4 \pm 15,3$ нг/л) и адреналина ($129,5 \pm 5,5$ нмоль/добу) повышаются, что свидетельствует о истощении механизмов стрессовой адаптации.

Исследование показало, что применение препаратов анаболического действия патогенетически обосновано, позволяет достичь более быстрой инволюции клинических проявлений туберкулеза, снижения частоты развития побочных реакций на химиопрепараты, способствует нормализации показателей биохимического анализа крови, клеточного звена иммунитета и некоторых гематологических показателей. В сравнении с пациентами контрольной группы при применении инсулина происходило сокращение средних сроков прекращения бактериовыделения на ($0,7 \pm 0,2$) месяца, заживления полостей распада на ($0,6 \pm 0,2$) месяца, длительности интенсивной фазы на ($0,7 \pm 0,1$) месяца. Эффективность нандролон была несколько ниже и достоверно проявилась по срокам прекращения бактериовыделения и, соответственно, длительности интенсивной фазы лечения. Также применение инсулина и нандролон сокращает длительность курса химиотерапии. Инсулин и нандролон назначаются в период интенсивной фазы лечения на 2 месяца.

Ключевые слова: впервые диагностированный туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, инсулин, нандролон.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- АКТГ – адренкортикотропний гормон
- ВДТБ – вперше діагностований туберкульоз
- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- г – грам
- год – година
- ІМТ – індекс маси тіла

Кг	– кілограм
кл	– клітина
л	– літр
м	– метр
мг	– міліграм
міс.	– місяць
мкл	– мікролітр
мл	– мілілітр
МО	– міжнародні одиниці
нг	– нанограм
нмоль	– наномоль
пг	– пікограм
пмоль	– пікомоль
САС	– симпато-адреналова система
ТБ	– туберкульоз
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
CD	– кластер диференціації (cluster of differentiations)