



О.М. Швець, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Вплив протитуберкульозної терапії на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну

Мета роботи — вивчити вплив протитуберкульозної терапії залежно від схеми лікування на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень.

Матеріали та методи. Обстежено 76 хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів (ПТП) першого та другого ряду і 64 хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Лікування проводили згідно з наказом МОЗ України. Матеріал для дослідження (венозна кров) відбирали до початку антимікобактеріальної терапії та через 1 міс лікування вранці натще після 10-годинного голодування. Додатково хворим проводили пероральний глюкозотолерантний тест, визначали рівень інсуліну натще, показники ліпідного профілю, розраховували індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) та індекс атерогенності. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2.

Результати та обговорення. Під час лікування ПТП першого ряду рівень глюкози з навантаженням зріс від 4,34 до 5,29 ммоль/л. У хворих, котрі отримували ПТП другого ряду, відзначено зниження рівня глюкози з навантаженням (від 5,77 до 4,33 ммоль/л), інсуліну натще (від 16,30 до 14,47 мкОД/мл) та медіани значень інсулінорезистентності (з 3,31 до 2,22; $p = 0,0057$, критерій Вілкоксона). Статистично значущо ($p = 0,0028$) зменшився вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності під дією ПТП першого ряду, про що свідчив зсув міжквартильного розмаху від 0,56–0,75 до 0,54–0,63 ммоль/л. На тлі лікування рівень ліпопротеїдів високої щільності у хворих на чутливий туберкульоз дещо зріс, а у хворих на хіміорезистентний туберкульоз — знизився статистично значущо ($p = 0,0171$; критерій Манна–Уїтні).

Висновки. Виявлений негативний вплив ПТП першого ряду на вуглеводний обмін хворих на туберкульоз легень у вигляді зростання вмісту глюкози з навантаженням, що дає підставу рекомендувати цей тест для об'єктивізації впливу ПТП на механізми вуглеводного обміну. На тлі лікування ПТП другого ряду отримано статистично значуще зниження рівня глюкози з навантаженням та інсуліну натще, що свідчить про моделювальний ефект ПТП другого ряду на вуглеводний обмін. Протитуберкульозні препарати першого ряду позитивно впливали на динаміку показників ліпідного обміну, що виявлялося збільшенням антиатерогенного пулу ліпопротеїдів та зниженням рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності. Виявлено негативний вплив ПТП другого ряду на ліпідний обмін, про що свідчило зростання індексу атерогенності як наслідок збільшення вмісту загального холестерину у хворих на туберкульоз легень на тлі лікування.

Ключові слова

Чутливий туберкульоз легень, хіміорезистентний туберкульоз легень, глюкоза в крові, ліпідограма, індекс атерогенності.

Питання щодо ролі туберкульозу (ТБ) як причинного чинника розвитку інсулінорезистентності (ІР) — патологічного стану, який

характеризується порушенням біологічної відповіді тканин організму на дію інсуліну та супроводжується надмірною його секрецією β -клітинами підшлункової залози, дедалі частіше обговорюється науковцями. Існує низка теорій щодо явища ІР у хворих на ТБ. Припускають,

що гіперглікемія та резистентність до інсуліну є наслідком глибоких метаболічних порушень, які виникають на тлі тривалого перебігу інфекційного процесу та спричинені вивільненням кортизолу, катехоламінів, цитокінів, глюкагону і гормона росту [6]. Інші автори вважають персистенцію мікобактерій у жировій тканині можливою причиною системної ІР [4]. За теорією Schwartz агресивний токсичний вплив збудника ТБ на підшлункову залозу спричиняє її запалення та дисфункцію та, як наслідок, розвиток ІР [2, 3].

Крім того, добре відома здатність рифампіцину — одного з найефективніших протитуберкульозних препаратів (ПТП) першого ряду підвищувати всмоктування глюкози у кишечнику впродовж лікування і таким чином спричиняти зростання рівня глюкози в крові хворих. Y. Lin та співавт. [5] наводять дані щодо підвищення вмісту глюкози натще понад 6,1 ммоль/л у 7,3% у хворих на ТБ під час лікування ПТП першого ряду. Ступінь підвищення рівня глюкози прямо пропорційно корелював з тривалістю лікування. Не вивчено, як змінюється вміст глюкози у хворих на ТБ під впливом лікування ПТП другого ряду.

Мета роботи — вивчити вплив протитуберкульозної терапії залежно від схеми лікування на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 140 хворих, які у 2016–2017 рр. перебували на стаціонарному лікуванні в КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харкова з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень. Критеріями вилучення були: наявність супутньої патології (ВІЛ-інфекція/СНІД, цукровий діабет, хронічний гепатит), вагітність, дитячий, підлітковий та літній вік. За результатами тесту медикаментозної чутливості хворих розподілили на дві групи: група 1 — 76 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю до ПТП першого та другого ряду, група 2 — 64 хворі на хіміорезистентний туберкульоз (ХРТБ) легень. Склад обох груп був порівнянним за віком та співвідношенням статей. Вік пацієнтів становив від 20 до 59 років з медіанами 39 та 38 років у групах 1 і 2 відповідно. В обох групах переважали чоловіки — 56 (73,68%) та 49 (76,56%) відповідно.

Обстеження, встановлення діагнозу та лікування хворих проводили згідно з наказом МОЗ України [6].

Матеріал для дослідження (венозна кров) відбирали до початку антимікобактеріальної

терапії та через 1 міс лікування вранці натще після 10-годинного голодування. Додатково всім хворим проведено пероральний глюкозотолерантний тест, визначено рівень інсуліну натще, розраховано індекс інсулінорезистентності (НОМА-ІР) та індекс маси тіла (ІМТ).

Вміст глюкози в плазмі венозної крові визначали глюкозооксидантним методом з використанням комерційної тест-системи фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна) на біохімічному аналізаторі Labline-80 (Австрія) за інструкцією виробника.

Визначення рівня інсуліну в плазмі венозної крові проводили імуноферментним методом за допомогою комерційних тест-систем фірми ELISA (ЄС) на аналізаторі Labline-80 за інструкцією виробника.

Індекс ІР визначали за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/мл)}] / 22,5.$$

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / (\text{зріст (м)})^2$$

Визначення рівня загального холестерину у плазмі крові проводили ферментативно-фотометричним методом з використанням тест-системи фірми «СпайнЛаб» (Україна) на біохімічному аналізаторі Labline-80 згідно з інструкцією виробника. Вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали фотометричним методом з використанням тест-системи фірми Corma (Польща) на біохімічному аналізаторі Labline-80 за інструкцією виробника, рівень тригліцеридів — ферментативним методом з використанням тест-системи фірми «Філісіт-Діагностика» на біохімічному аналізаторі Labline-80 згідно з інструкцією виробника, вміст холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та індекс атерогенності (ІА) розраховували за загальноприйнятими формулами.

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2.

На першому етапі розрахунку були отримані дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками є медіана та середнє значення як міри положення, стандартне відхилення і квартилі як міра розсіювання, мінімальне та максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розходжень між групами застосовувалися методи непараметричної статистики для нез'язаних вибірок — критерій Манна—Уїтні (КМУ) та критерій Вілкоксона (КВ) для пов'язаних вибірок (спостереження у динаміці).

Зв'язок між показниками кількісної шкали оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s).

Для оцінювання індивідуальної динаміки пацієнта додатково для кожного з показників, які вивчали, розраховували відносну зміну показника як різницю між значеннями до початку ($P_{\text{було}}$) та наприкінці 30-денного лікування ($P_{\text{стало}}$) за формулою:

$$(P_{\text{було}} - P_{\text{стало}}) / P_{\text{було}} \cdot 100\%.$$

Статистично ці показники обробляли аналогічно показникам зони інтересу. Для порівняння розподілу показників номінальної шкали використовували критерій χ^2 Пірсона.

Результати та обговорення

Провідними скаргами для хворих обох груп були: кашель тривалістю понад 2 тиж (у 40 (52,63%) осіб групи 1 та у 41 (64,06%) — групи 2); загальна слабкість та швидка втомлюваність (у 39 (51,3%) та 41 (64,06%) відповідно); підвищена пітливість у нічний час (у 25 (32,89%) і 24 (37,5%)), підвищення температури тіла (у 35 (46,05%) та 27 (42,18%)). Серед хворих на чутливий ТБ частка осіб, котрі скаржилися на лихоманку, була майже вдвічі більшою (18 (23,68%) проти 8 (12,5%) відповідно).

На відміну від групи 2, в якій патологічні зміни в легенях мали лише інфільтративний характер, у групі 1 виявлено 1 (1,32%) випадок міліарного та 2 (2,63%) — фіброзно-кавернозного ТБ легень.

Найчастіше у хворих обох груп реєстрували двобічне ураження легень (у 41 (53,95%) особи групи 1 та 36 (57,14%) — групи 2). Ураження в межах однієї частки легені виявлено у 33 (43,4%) та 25 (39,06%) хворих відповідно, у решти пацієнтів — тотальне ураження однієї легені.

Деструктивні зміни легень діагностовано у 42 (55,26%) хворих групи 1 та у 46 (71,88%) — групи 2 (χ^2 ; $p = 0,042$). У 30 (71,43%) хворих групи 1 виявлено одну порожнину розміром понад $1,0 \times 1,0$ см або три та більше порожнин розпаду різного розміру, тоді як у 39 (84,78%) хворих групи 2 — одну порожнину розпаду розміром до $1,0 \times 1,0$ см.

Медіана вмісту глюкози в крові натще до початку лікування у хворих обох груп не відрізнялася (група 1 — 4,22 ммоль/л, група 2 — 4,21 ммоль/л), однак рівень глюкози в крові з навантаженням був вищим у хворих групи 2 (5,77 проти 4,34 ммоль/л). Медіана вмісту інсуліну натще також була більшою у хворих групи 2 (17,56 проти 14,47 мкОД/мл). Перевищувала норму в обох групах медіана значення індексу НОМА-IR (група 1 — 3,03, група 2 — 3,31).

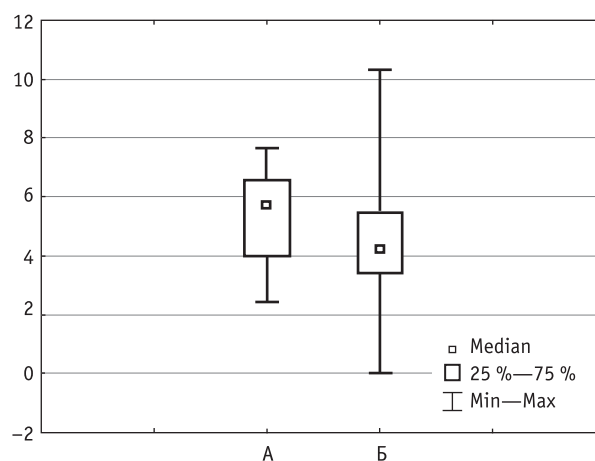


Рис. 1. Коробчасті графіки динаміки рівня глюкози з навантаженням (ммоль/л) у групі 2 на тлі лікування ($p = 0,017$, КВ)

A — після проведення перорального глюкозотолерантного тесту до початку лікування; Б — через 1 міс лікування.

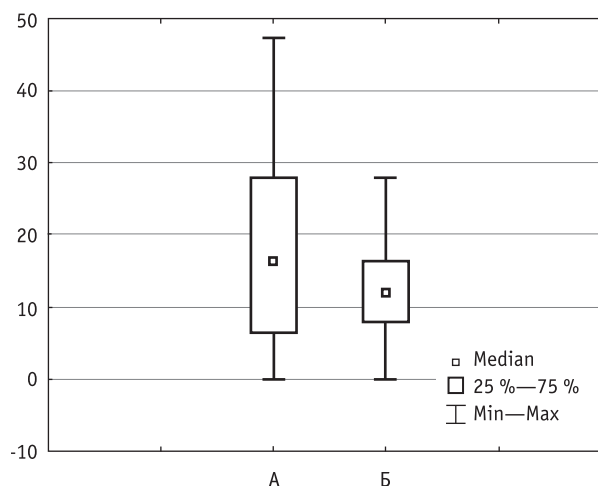


Рис. 2. Коробчасті графіки динаміки рівня інсуліну натще (мкОД/мл) у групі 2 на тлі лікування ($p = 0,011$; КВ)

A — показник до початку лікування; Б — через 1 міс лікування.

Під час лікування ми не виявили статистично значущих відмінностей за показниками між групами. Однак у групі 2, яка отримувала лікування препаратами другого ряду, чітко простежувалася тенденція до зниження рівня глюкози з навантаженням (5,77 і 4,33 ммоль/л) та інсуліну натще (16,30 і 14,47 мкОД/мл) під час лікування (рис. 1 та 2), що свідчить про позитивний моделювальний ефект препаратів другого ряду на метаболізм глюкози.

У хворих групи 1 рівень глюкози з навантаженням, навпаки, зростав (4,34 і 5,29 ммоль/л; рис. 3), що, можливо, пов'язано з ефектом рифампіцину на метаболізм глюкози в організмі.

Як видно, більшість показників відносної динаміки рівня глюкози з навантаженням у хво-

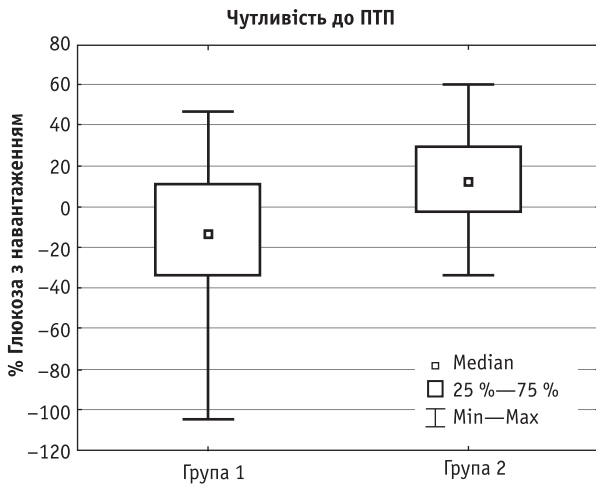


Рис. 3. Коробчасті графіки зміни рівня глюкози з навантаженням через 30 днів терапії ПТП (різниця між початковим та кінцевим рівнем, відносно до початкового рівня, %) ($p = 0,009$; КМУ)

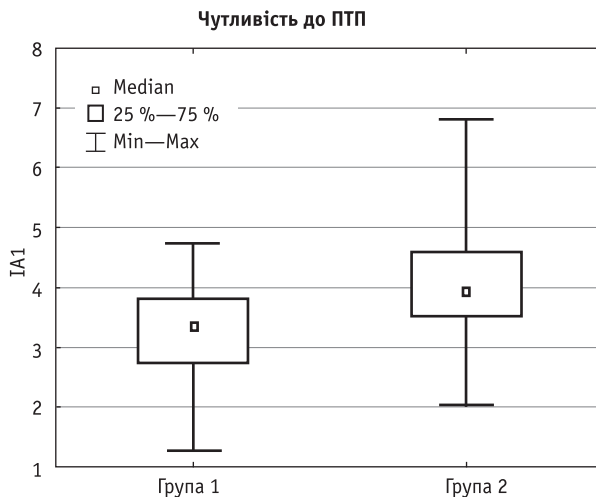


Рис. 4. Коробчасті графіки індексу атерогенності (ОД) через 30 днів протитуберкульозної терапії

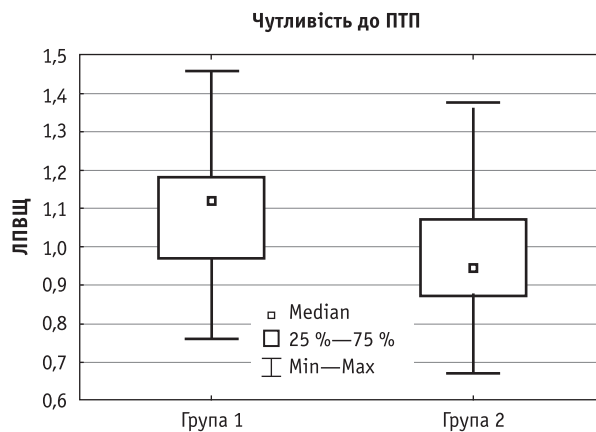


Рис. 5. Коробчасті графіки вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л) через 30 днів протитуберкульозної терапії

рих на чутливий ТБ, які отримували лікування препаратами першого ряду, мали від'ємне значення (див. рис. 3), що свідчить про збільшення вмісту глюкози з навантаженням у процесі лікування. Для хворих на ХРТБ, до схеми лікування яких входили препарати другого ряду, було характерне зниження рівня глюкози з навантаженням, про що свідчить переважання додатних значень (див. рис. 3).

Статистично значущо зменшилася медіана значень ІР у хворих групи 2 під час лікування (з 3,31 до 2,22; $p = 0,0057$, КВ), тоді як зниження медіани з 3,03 до 2,30 у хворих групи 1 не досягло рівня статистичної значущості.

Порушення вуглеводного обміну у хворих загальної групи на тлі лікування асоціювалося із порушенням функції печінки, про що свідчила наявність статистично значущих кореляцій через 30 днів терапії між непрямим білірубіном і глікованим гемоглобіном ($r_s = +0,56$; $p = 0,036$) та інсуліном ($r_s = +0,55$; $p = 0,049$).

Аналіз даних ліпідограма виявив, що медіани майже всіх показників були в межах фізіологічної норми, окрім значень ІА, які перевищували норму в обох групах до початку лікування (група 1 – 3,6 ОД, група 2 – 3,14 ОД) та статистично значущо ($p = 0,0117$; КМУ) – через 30 днів лікування (3,32 і 3,93 ОД відповідно) (рис. 4).

Медіана вмісту ЛПВЩ до початку лікування у групі 1 становила 1,01 ммоль/л, у групі 2 – 1,07 ммоль/л. На тлі лікування рівень ЛПВЩ у групі 1 дещо зріс (1,12 ммоль/л), тоді як у групі 2 – знизився до 0,94 ммоль/л ($p = 0,0171$; КМУ) (рис. 5).

Статистично значущо ($p = 0,0028$) знизився рівень ЛПДНЩ у групі 1 під дією препаратів першого ряду, про що свідчить зсув міжквартильного розмаху від меж (0,56–0,75 ммоль/л) до меж (0,54–0,63 ммоль/л).

Висновки

Виявлено негативний вплив протитуберкульозних препаратів першого ряду на вуглеводний обмін у хворих на ТБ легень, що, можливо, пов'язано із застосуванням рифампіцину в схемі лікування. На тлі хіміотерапії протитуберкульозними препаратами першого ряду не відзначено суттєвих змін у динаміці рівня глюкози натще. Вміст глюкози з навантаженням зростає під час проведення перорального глюкозотолерантного тесту, що дає підставу рекомендувати цей тест для об'єктивізації впливу протитуберкульозних препаратів на механізми вуглеводного обміну, особливо у разі застосування рифампіцину в схемі лікування хворих. Щодо впливу протитуберкульозних препаратів другого ряду відзна-

чено статистично значуще зниження рівня глюкози з навантаженням та інсуліну натще, що свідчить про моделювальний ефект протитуберкульозних препаратів другого ряду на вуглеводний обмін.

Протитуберкульозні препарати першого ряду позитивно впливали на динаміку показників ліпідного обміну, що виявлялося зростанням

антиатерогенного пулу ліпопротеїдів та зниженням рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності. Виявлено негативний вплив протитуберкульозних препаратів другого ряду на ліпідний обмін, про що свідчило зростання індексу атерогенності як наслідок збільшення вмісту загального холестерину у хворих на туберкульоз легень на тлі лікування.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О.С. Шевченко; збір та обробка матеріалу, статистичних даних, написання тексту — О.М. Швець; редагування тексту — О.С. Шевченко.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: наказ М.ОЗ України від 04.09.2014 року № 620. К., 2014; 181 с.
2. Broxmeyer L. Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobacteria: two millennia of enigma // *Medio Hypotheses.*— 2005.— Vol. 65 (3).— P. 433–439. doi: 10.1016/j.mehy.2005.04.017.
3. Egorova I.L. The incretory function of the pancreas in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus // *Probl. Tuberk.*— 1991.— Vol. 9:36–38.
4. Erol A. Visceral adipose tissue specific persistence of mycobacterium tuberculosis may be reason for the metabolic syndrome // *Med. Hypotheses.*— 2008.— Vol. 71 (2).— P. 222–228. doi: 10.1016/j.mehy.2008.03.028.
5. Lin Y., Yuan Y., Zhao X. et al. The change in blood glucose levels in tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis treatment in China // *Glob. Health Action.*— 2017.— Vol. 10 (1).— P. 1289737. doi: 10.1080/16549716.2017.1289737.
6. Xiu F., Stanojic M., Diao L., Jeschke M.G. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells // *Int. J. Endocrinol.*— 2014.— Vol. 2014.— P. 486403. doi:10.1155/2014/486403.

О.Н. Швець, О.С. Шевченко

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние противотуберкулезной терапии на динамику показателей углеводного и липидного обмена

Цель работы — изучить влияние противотуберкулезной терапии в зависимости от схемы лечения на динамику углеводного и липидного обмена у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких.

Материалы и методы. Обследованы 76 больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого и второго ряда и 64 больных химиорезистентным туберкулезом. Лечение проводили согласно приказу МЗ Украины. Материал для исследования (венозная кровь) отбирали до начала антимикобактериальной терапии и через 1 мес лечения утром натощак после 10-часового голодания. Дополнительно больным проводили пероральный глюкозотолерантный тест, определяли уровень инсулина натощак, показатели липидного профиля, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и индекс атерогенности. Для статистической обработки данных использовали пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 13.2.

Результаты и обсуждение. Во время лечения ПТП первого ряда уровень глюкозы с нагрузкой вырос с 4,34 до 5,29 ммоль/л. У больных, получавших ПТП второго ряда, отмечено снижение уровня глюкозы с нагрузкой (с 5,77 до 4,33 ммоль/л), инсулина натощак (с 16,30 до 14,47 мкЕД/мл) и медианы значений инсулинорезистентности (с 3,31 до 2,22; $p = 0,0057$; критерий Вилкоксона). Статистически значимо ($p = 0,0028$) уменьшилось содержание липопротеидов очень низкой плотности под действием ПТП первого ряда, о чем свидетельствовало смещение межквартильного размаха от 0,56–0,75 до 0,54–0,63 ммоль/л. На фоне лечения уровень липопротеидов высокой плотности у больных с чувствительным туберкулезом несколько вырос, а у больных с химиорезистентным туберкулезом — снизился статистически значимо ($p = 0,0171$, критерий Манна—Уитни).

Выводы. Виявлено негативное влияние ПТП первого ряда на углеводный обмен у больных туберкулезом легких в виде увеличения содержания глюкозы с нагрузкой, что дает основание рекомендовать этот тест для объективизации воздействия ПТП на механизмы углеводного обмена. На фоне лечения ПТП второго ряда получено статистически значимое снижение уровня глюкозы с нагрузкой

и инсулина натошак, что свидетельствует о моделирующем эффекте ПТП второго ряда на углеводный обмен. Противотуберкулезные препараты первого ряда положительно влияли на динамику показателей липидного обмена, что проявлялось увеличением антиатерогенного пула липопротеидов и снижением уровня липопротеидов очень низкой плотности. Выявлено негативное влияние ПТП второго ряда на липидный обмен, о чем свидетельствовал рост индекса атерогенности как следствие увеличения содержания общего холестерина у больных туберкулезом легких на фоне лечения.

Ключевые слова: чувствительный туберкулез легких, химиморезистентный туберкулез легких, глюкоза в крови, липидограмма, индекс атерогенности.

O.M. Shvets, O.S. Shevchenko
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Effect of antituberculosis treatment on dynamics of carbohydrate and lipid profile

Objective — study the effect of antituberculosis treatment on the dynamics of carbohydrate and lipid profile in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis

Materials and methods. We examined 76 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis and 64 patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis. The treatment was carried out according to the current order of the Ministry of Health of Ukraine. Material for the study (venous blood) was collected before treatment and one month later in the morning on an empty stomach. Additionally, an oral glucose tolerance test was performed, the fasting insulin level was determined, the lipid profile was measured, the insulin resistance index (HOMA-IR) and atherogenic index of plasma were calculated. For statistical processing used the software package Statistica for Windows version 13.2.

Results and discussion. In the process of treatment with I-line antituberculosis drugs, the level of glucose in 2 hour GTT increased from 4.34 mmol/L to 5.29 mmol/L. In patients who received II-line antituberculosis drugs, the glucose level decreased from 5.77 mmol/L to 4.33 mmol/L, and the fasting insulin level also decreased from 16.30 to 14.47 $\mu\text{C}/\text{mL}$; the median level of insulin resistance decreased from 3.31 to 2.22 ($p = 0.0057$). In the process of treatment we found a significant decrease in VLDL levels ($p = 0.0028$) in drug-susceptible tuberculosis patients. Due to treatment, mean value of HDL-c in drug-susceptible tuberculosis patients increased slightly from 1.01 mmol/L till 1.12 mmol/L, while in drug-resistant tuberculosis patients it decreased significantly ($p=0.0171$) from 1.07 mmol/L till 0.94 mmol/L.

Conclusions. We found the negative effect of I-line antituberculosis drugs on the carbohydrate metabolism of patients with pulmonary tuberculosis, which manifested as impaired glucose tolerance, which makes it possible to recommend OGTT for objectivizing the effect of anti-tuberculosis drugs on carbohydrate metabolism. While in patients who were treated with II-line antituberculosis drugs, we found a significant decrease in 2-hour glucose level and fasting insulin level, which indicates the modeling effect of these drugs on carbohydrate metabolism. Our findings suggest that drug-susceptible tuberculosis treatment had a positive effect on the lipid metabolism, which was manifested by the growth of the anti-atherogenic pool of lipoproteins and the decrease in very low-density lipoprotein level. At the same time, we found a negative effect of drug-resistant tuberculosis treatment on lipid metabolism, which manifested as increase of atherogenic index of plasma due to increase of total cholesterol level in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis.

Key words: drug-susceptible pulmonary tuberculosis, drug-resistant pulmonary tuberculosis, blood glucose level, lipidogram, atherogenic index.

Контактна інформація:

Швець Ольга Миколаївна, аспірант кафедри фізіотрії та пульмонології
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: olga.shvets733@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 22 лютого 2019 р.