

Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова
НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ЯК ПОКАЗНИК
НАЯВНОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ
НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
Київська міська клінічна лікарня № 7

Імунна система, як люба інша фізіологічна система організму, має центральні та периферичні органи з їх міжорганими взаємозв'язками. При цьому необхідно враховувати її високу автономність, домінування гуморальних механізмів саморегуляції на основі низькомолекулярних фізіологічно активних речовин (НФАР) пептидної та нуклеотидної природи [1].

В. Т. Антоненко [1] вперше відзначив участь у регуляції імунного гомеостазу низькомолекулярного фактору, який регулює активність тимусу і сприяє трансформації T_1 -лімфоцитів в функціонально повноцінні лімфоїдні елементи.

Проблема НФАР вивчена недостатньо. Зокрема, недостатньо висвітлена біологічна активність окремих фракцій при різних патологічних станах, зокрема, у хворих на негоспітальну пневмонію (НГП).

Враховуючи більш тяжкий перебіг НГП у хворих з такими факторами ризику, як зловживання алкоголем, паління, вживання наркотичних речовин, вірусний гепатит в анамнезі, а також більш виражені імунопатологічні зміни у перебігу НГП, значний інтерес являє вивчення ролі низькомолекулярних фізіологічно активних речовин у даній групі хворих.

Визначення НФАР проводилось в перші 3 дні госпіталізації у відділення та після проведеного повного курсу лікування НГП.

Визначення спектру НФАР з використанням високоефективної рідинної хроматографії було застосовано у 65 осіб:

10 — контрольна група здорових осіб без факторів ризику (1);

14 — контрольна група здорових осіб (без НГП) з факторами ризику (2);

4 — хворі на НГП без факторів ризику (3);

27 — хворі на НГП з факторами ризику (4).

Визначення низькомолекулярних фізіологічно активних речовин проводилась на ячейці 8МС фірми Амікон (Голандія) через мембрану фірми Сарторіус (Німеччина), діапазон пропускання пор якої не перевищував 20 кД.

Високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) проводили на апараті фірми LRB (Швеція), використовуючи колонку Протеїн Пак J-60 (Уотерс, США). Кількісна оцінка площі піків проводилась автоматично за допомогою інтегратора LKB-2220 в одиницях інтегратора [2].

Внаслідок дослідження отримували хроматограми ультрафільтратів сироватки крові, на яких диференціювалось 4–5 основних піків (фракцій), подібних за об'ємами елюції. При спробі ідентифікувати їх було виявлено, що II пік (9 мл) містить сечову кислоту (молекулярна маса — 168,11263 D) та інші неідентифіковані речовини, IV пік (11 мл) ідентифікований як креатинін (молекулярна маса — 113,11989 D), пік V (14 мл), враховуючи час його виходу,

можна оцінювати як низькомолекулярні речовини з молекулярною масою нижче 200 D. I (8,5 мл) та III (10 мл) піки ідентифіковані не були.

Порівняльний аналіз I, II, III та IV піків у обстежених груп хворих на НГП та здорових осіб достовірної різниці не виявив (табл. 1).

Аналіз вивчення ВЕРХ ультрафільтратів сироватки крові 10 здорових осіб без факторів ризику та 14 — з факторами ризику, 14 хворих на НГП без факторів ризику і 27 — з факторами ризику показав, що у 2 здорових осіб з факторами ризику (14, 3 %) та у 12 хворих на НГП з факторами ризику (44,4 %) був зареєстрований V пік (фракція) з кількісною оцінкою інтегратора, який відповідає виходу низькомолекулярних речовин з молекулярною масою нижче 200 D, тоді як у здорових осіб і у хворих на НГП без факторів ризику кількісна оцінка даного піку інтегратором не виявлялась.

Як видно із таблиці 1, частота виявлення і вміст НФАР V піка значно вища у хворих на НГП із факторами ризику у порівнянні з групою здорових осіб із факторами ризику (відповідно 44,4 % і 14,3 %, $P < 0,05$), що з найбільшою вірогідністю можна пояснити додатковим до алкоголю та наркотиків впливом на метаболічні процеси інтоксикаційного та гіпоксичного синдромів, які спостерігались у хворих на НГП більше ніж у 85,7 % випадків і призводили до зриву компенсаторних механізмів метаболізму етанолу.

Реєстрація V піка (фракції) без кількісної оцінки інтегратора спостерігалась у більшості (89,0 %) досліджених як здорових, так і хворих на НГП, незалежно від наявності факторів ризику, що може свідчити про постійну присутність даних НФАР в організмі людей, але в мінімальних концентраціях, які не виявляються в кількісній оцінці інтегратора.

У хворих на НГП із факторами ризику 1 (лікування цефтриаксоном та мідекаміцином) та 4 (лікування левофлоксацином та фенспіридом) груп та у хворих без факторів ризику визначались НФАР до і після лікування. Враховуючи наявність інтоксикаційного синдрому у комплексну терапію були включені детоксикаційні засоби (реополіглюкін або глюкоза з вітамінами B_6 , C).

Аналіз результатів ВЕРХ у хворих на НГП 2 та 4 груп із факторами ризику та без факторів ризику до і після лікування показав, що достовірної різниці в динаміці I, II, III, IV піків не відмічалось, не зважаючи на деяке зниження їх вмісту (табл. 2).

За даними хроматограм хворих на НГП 2 групи виявлено лише незначне зменшення вмісту V піку після лікування, в той же час у хворих 4 групи за кількісною оцінкою інтегратора даний пік не реєструвався.

Отже, у процесі лікування хворих на НГП з факторами ризику левофлоксацином та фенспіридом відмічається достовірне зниження вмісту НФАР V піку за даними ВЕРХ.

Оскільки речовини у V фракції з кількісною оцінкою інтегратора реєструвались лише у хворих на НГП із фак-

Таблиця 1

Вміст НФАР (за даними ВЕРХ, у од. інтегратора) у сироватці крові хворих на НГП з факторами ризику ($M \pm m$)

Групи обстежених	НФАР, фракції				
	I	II	III	IV	V
Контрольна група без факторів ризику, n = 10	13,99±1,64	264,16±40,98	32,36±8,28	64,88±4,14	0
Контрольна група з факторами ризику, n=15	17,34±2,67	325,23±43,43	44,76±7,97	71,03±6,87	10,66±9,4
Хворі на НГП без факторів ризику, n=14	10,87±0,78	208,94±7,54	45,06±9,17	52,17±6,29	0
Хворі на НГП з факторами ризику n=27	16,9±3,23	215,63±32,45	57,46±12,11	65,99±6,6	35,12±6,82*

Примітка: * — різниця показника у хворих на НГП із факторами ризику з показником у контролі із факторами ризику достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка вмісту НФАР (за даними ВЕРХ, у од. інтегратора) у сироватці крові хворих на негоспітальну пневмонію до та після лікування, ($M \pm m$)

Групи обстежених		НФАР, фракції				
		I	II	III	IV	V
Хворі на НГП з факторами ризику 2 групи, n=26	До лікування	19,89±5,30	187,50±40,35	63,47±14,38	67,69±7,02	31,01±6,45
	Після лікування	16,72±3,22	186,95±23,44	73,32±18,89	60,52±13,32	21,81±12,14
Хворі на НГП з факторами ризику 4 групи, n=26	До лікування	13,90±1,15	243,76±24,54	51,49±5,83	64,28±6,18	39,22±7,18*
	Після лікування	10,99±2,06	213,98±25,1	40,41±4,43	53,29±3,13	0*
Хворі на НГП без факторів ризику, n=14	До лікування	10,87±0,78	208,94±17,54	45,06±5,17	52,17±6,29	0*
	Після лікування	8,29±1,69	155,54±48,3	32,24±4,65	46,6±5,92	0*

Примітка: * — відмінність показника у хворих на НГП до та після лікування достовірна ($p < 0,05$).

торами ризику та у незначному відсотку у здорових осіб із факторами ризику і не реєструвались у хворих на НГП без факторів ризику та у здорових осіб без факторів ризику, даний факт став підґрунтям для вивчення біологічної дії речовин даного піку.

Оскільки V фракція обумовлювала інтерес в плані можливого її впливу на імунну систему, то її фізіологічна активність була вивчена на лімфоцитах людини в дослідках *in vitro*.

Внаслідок проведених досліджень було встановлено, що під впливом НФАР V піку на лімфоцити людини у концентрації, в якій вони циркулюють в крові хворих на НГП з факторами ризику, спостерігалось пригнічення розеткоутворюючої здатності Т і В-лімфоцитів незалежно від початкової розеткоутворюючої функції у порівнянні з клітинами, з якими не проводили інкубацію НФАР.

Аналіз представлених даних (табл. 3) показав, що після інкубації лімфоцитів людини з НФАР (V пік) їх розеткоутворююча функція знизилась в 2,7 рази, що може свідчити про імуносупресивний вплив НФАР V фракції на Т-лімфоцити.

Як видно із представлених даних (табл. 4), V пік НФАР пригнічує і розеткоутворюючу функцію В-лімфоцитів, але в меншій мірі (в 1,7 раза), ніж Т-лімфоцитів.

В подальших дослідженнях була використана концентрація V піка НФАР в 5 разів менша за концентрацію, яка циркулювала в крові хворих на НГП із факторами ризику.

Після інкубації лімфоцитів з даною концентрацією V піка НФАР спостерігалось збільшення початково зменшеної кількості Т-лімфоцитів, та зменшення при нормальному їх вмісті в крові, що може вказувати на модулюючий ефект НФАР V піка при зменшенні їх концентрації в 5 разів на розеткоутворюючу функцію Т-лімфоцитів.

На розеткоутворюючу функцію В-лімфоцитів така концентрація суттєвого впливу не здійснювала.

Таблиця 3

Розеткоутворююча відповідь Т-лімфоцитів людини на НФАР

Об'єкт дослідження	Кількість обстежених	Відносна кількість Е-РУК	
		до інкубації з НФАР	після інкубації з НФАР
Лімфоцити периферійної крові людини	12	35,8±1,80	3,1±1,59
P<0,001			

Таблиця 4

Розеткоутворююча відповідь В-лімфоцитів людини на НФАР

Об'єкт дослідження	Кількість обстежених	Відносна кількість Е-РУК	
		до інкубації з НФАР	після інкубації з НФАР
Лімфоцити периферійної крові людини	12	28,2±1,64	16,7±1,45
P<0,001			

Таблиця 5

Розеткоутворююча відповідь Т-лімфоцитів людини на НФАР в розведенні 1:5

Об'єкт дослідження	Відносна кількість Е-РУК			
	Початково знижений рівень		Початково нормальний рівень	
	до інкубації з НФАР	після інкубації з НФАР	до інкубації з НФАР	після інкубації з НФАР
Лімфоцити периферійної крові людини	35,7±2,96	46,1±3,85 P<0,01	56,6±2,82	44,6±4,36 P<0,05

Отже, у хворих на НГП з факторами ризику відмічається збільшення вмісту НФАР V піку (за даними ВЕРХ) на відміну від здорових та хворих на НГП без факторів ризику.

Збільшення вмісту НФАР V піку виявлено і у здорових осіб із факторами ризику, але з меншою частотою та в більш низьких концентраціях, ніж у хворих на НГП із факторами ризику.

НФАР V фракції є імунологічно активними речовинами, які приймають участь у формуванні неспецифічної імуносупресії у хворих на НГП із факторами ризику, а враховуючи їх молекулярну масу (200 D) можна припустити, що V пік може відповідати цитокінам.

Нормалізація НФАР V піку у хворих на НГП із факторами ризику спостерігалась лише при оптимізації лікування (призначення левофлоксацину та фенспіриду) після одужання та позитивній динаміці імунологічних показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антоненко В. Т. Лимфоидная система как основа резистентности организма и ее участие в гуморальной системно-антисистемной регуляции метаболизма / Под ред. В.Т. Антоненко. — Киев, 1987. — С. 3—6.
2. Ковалишин Я. Ф., Баран Е. Я., Дударь И. А. Среднемолекулярные пептиды в плазме крови больных уремией // Лабор. дело. — 1987. — № 12. — С. 895—899.

НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ ЯК ПОКАЗНИК НАЯВНОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова

Резюме

Робота присвячена вивченню ролі низькомолекулярних фізіологічно активних речовин у хворих на негоспітальну пневмонію з факторами ризику, які зловживали алкоголем, палили та мали в анамнезі вірусний гепатит В або С, а також вплив НФАР на клінічний перебіг НГП та ефективність лікування.

LOW-MOLECULAR PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES AS AN INDICATOR OF RISK FACTORS AND TREATMENT EFFICIENCY IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N. M. Shuba, T. D. Voronova

Summary

The purpose of this study was to evaluate a role of physiologically active substances in patients with community-acquired pneumonia with risk factors: alcohol abusers who smoked and had viral hepatitis B or C in past history. There was also an objective to study the effect of physiologically active substances on the clinical course of community-acquired pneumonia and treatment effectiveness.