

**плив тіотриазоліну на стан клітинного і гуморального імунітету у хворих негоспітальними пневмоніями**

***І.І. Мироненко, асп.***

*Запорізький обласний фонд соціального страхування з тимчасової втрати працездатності*

**ВСТУП**

В останні десятиріччя в більшості країн світу, в тому числі і в Україні, відмічається ріст захворюваності негоспітальними пневмоніями, що пов'язують із забрудненням навколишнього середовища [1-4], поширенням звички до паління [5-7], алергізацією та змінами реактивності організму [8-10], збільшенням частоти епідемій грипу і гострих респіраторних захворювань [10,11], збільшенням тривалості життя [8]. Відмічається також зростання частоти затяжного перебігу пневмонії [3,9].

Важлива роль в патогенезі негоспітальних пневмоній належить імунній системі [12,13]. Ряд авторів [13,14] відмічають при негоспітальних пневмоніях порушення в системах клітинного та гуморального імунітету. У всіх випадках затяжного перебігу пневмонії відмічено розвиток вторинного імунодефіциту і дисбаланс в різних ланках даної системи [3,13,14]. З патофізіологічної точки зору можна стверджувати, що найближчим завданням даної проблеми є застосування лікарських засобів, здатних контролювати стан клітинного і гуморального імунітету, перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту та взаємовідношень між ними, що принципово змінить прогноз пацієнтів з негоспітальними пневмоніями. В зв'язку з цим нашу увагу привернув антиоксидант тіотриазолін з метою моделювання імунного стану шляхом впливу на стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантних факторів, що дає можливість проводити контрольовану ефективну патогенетичну терапію негоспітальних пневмоній.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Під наглядом перебувало 149 хворих на негоспітальні пневмонії у середньому віці  $46,3 \pm 1,8$  року, з яких у 54 була діагностована вогнищева пневмонія, у 53 - крупозна і у 42 - затяжна. З метою контролю була обстежена група здорових осіб відповідної статі та віку в кількості 40 осіб. Серед пацієнтів з вогнищевими та затяжними пневмоніями пневмококова етіологія захворювання була діагностована у 38 пацієнтів, стафілококова - у 28, а у 29 хворих пневмонія була викликана гемофільною паличкою.

Діагностика негоспітальних пневмоній проводилася на підставі інструкції про діагностику, клінічну класифікацію та лікування негоспітальних пневмоній, затверджену Наказом МОЗ України за №311 від 30.12.1999р. із застосуванням широкого комплексу клінічних, інструментальних, клініко-лабораторних і рентгенологічних методів дослідження. Діагностика затяжної пневмонії проводилася згідно із критеріями, викладеними А.Н. О कोरोковим [8].

Визначення стану клітинного імунітету здійснювалося методом імунофлуоресцентного тестування з допомогою наборів моноклональних антитіл фірми "Сорбент-сервіс" (Москва) до популяції Т-лімфоцитів (CD3) та їх субпопуляцій: Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD11b), NC-клітин (CD16) і до популяції В-лімфоцитів (CD20). Стан гуморального імунітету визначався за рівнем сироваткових імуноглобулінів класів А, М і G. Вміст імуноглобулінів визначався з допомогою наборів реактивів UNIMATE 3 для імуноглобулінів А, М і G для кількісного їх визначення *in vitro* на апараті COBAS FARA. Точність визначення на COBAS FARA оцінювалася з використанням двох комерційних контрольних сироваток у відповідності до керівництва NCCLS EP5-T.

Тіотриазолін призначався хворим внутрішньом'язово по 4,0 мл 2,5% 1 раз на добу згідно з рекомендаціями. Курс лікування складав в середньому 16-20 днів. З

метою контролю ефективності лікування були виділені групи А, до комплексу лікування яких входив тіотриазолін та контрольні групи (Б), до комплексу лікування яких не входив тіотриазолін, а також контрольна група здорових відповідної статі і віку в кількості 40 осіб.

Отримані дані оброблялися методами варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента. Статистична обробка отриманих даних проведена методами варіаційного і кореляційного аналізів на персональному комп'ютері за стандартними програмами.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як бачимо з представлених даних (табл. 1), у всіх хворих негоспітальними пневмоніями до лікування відносно здорових відмічався стан загальної Т-лімфоцитопенії, що у осіб з вогнищевим характером запалення в групі А складало 6,0%, в групі Б – 6,8%; у осіб з крупозними пневмоніями – 12,6% і 12,2% і найбільш істотний рівень зниження загальних Т-лімфоцитів відмічався у обстежених із затяжним перебігом пневмоній – 18,5% і 15,7%. Водночас спостерігалось і зниження вмісту NK-клітин та Т-хелперів у всіх групах хворих. Так, вихідний рівень NK-клітин відносно здорових у хворих вогнищевими пневмоніями був знижений на 4,1% (контроль – на 3,2%), а Т-хелперів – на 3,7% (контроль – на 3,7%). У осіб з крупозними та затяжними пневмоніями зниження даних показників відповідно складало 21,1% і 19,4% (контроль – 20,3% і 18,8%) та 25,2% і 26,7% (контроль – 22,8% і 21,2%). Разом з тим у групах хворих з вогнищевими та крупозними пневмоніями відмічалось і зниження вмісту Т-супресорів, яке становило 6,0% і 14,7% (контроль – 2,8% і 15,7%), а у обстежених із затяжними пневмоніями рівень Т-супресорів достовірно перевищував дані здорових (20,3%; контроль – 22,1%).

Вміст циркулюючих В-лімфоцитів в периферичній крові при вогнищевих пневмоніях підвищувався несуттєво, а у хворих крупозними пневмоніями відмічалось достовірне їх збільшення (46,4%; контроль – 49,6%). У пацієнтів із затяжними пневмоніями рівень циркулюючих В-лімфоцитів перевищував дані здорових (6,4%; контроль – 4,0%) і хворих з вогнищевими пневмоніями (на 3,9%; контроль – 0,8%), а відносно групи хворих з крупозними пневмоніями був знижений на 28,1% (контроль – на 30,5%).

Таблиця 1 - Особливості змін клітинного та гуморального імунітету у хворих негоспітальними пневмоніями на фоні курсового лікування тіотриазоліном

Показник	Контроль		Вогнищева пневмонія		Крупозна пневмонія		Затяжна пневмонія	
			до лікуван.	після лікуван.	до лікуван.	після лікуван.	до лікуван.	після лікуван.
CD 3 (%) (Т-загальні)	74,5±2,4	А	70,0±1,5	73,6±1,2	65,1±1,9*	71,3±1,6**	60,7±2,9*	68,3±3,0**
		Б	69,4±1,9	71,5±1,6	65,4±2,0*	68,1±1,8*	62,8±2,1*	65,2±2,8*
CD 16 (%) (NK-кліт.)	12,3±1,2	А	11,8±0,9	12,1±0,6	9,7±0,4*	11,4±0,6**	9,2±0,9*	10,7±0,5
		Б	11,9±0,7	12,0±0,9	9,8±0,7	10,7±0,5	9,5±0,7*	9,9±0,8
CD 4 (%) (Т-хелпери)	38,2±0,9	А	36,5±1,3	37,7±0,6	30,8±0,9*	36,4±1,5*,**	28,4±1,5*	34,8±1,3*,**
		Б	36,8±0,8	37,5±1,0	31,0±0,5*	33,5±1,1**	30,1±1,8*	32,7±2,1*
CD 11b (%) (Т-супресори)	21,7±0,8	А	20,4±1,3	21,6±0,9	18,5±1,1*	20,7±1,5	26,1±1,3*	23,7±1,5
		Б	21,1±0,8	21,3±1,2	18,3±1,3*	19,0±1,9	26,5±2,0*	24,9±1,5
CD 20 (%) (В-лімф.)	12,5±1,0	А	12,8±1,2	12,5±1,5	18,5±2,4*	14,9±1,9	13,3±0,8	12,8±0,6
		Б	12,9±1,0	12,6±0,7	18,7±1,5*	15,3±2,1	13,0±1,0	12,9±0,7
IgA (г/л)	1,79±0,08	А	2,21±0,10*	1,87±0,09**	2,45±0,16*	1,91±0,09**	2,28±0,08*	1,95±0,11**
		Б	2,17±0,08*	1,98±0,06	2,41±0,13*	1,95±0,11**	2,30±0,06*	2,08±0,05*,**
IgM (г/л)	1,36±0,05	А	1,31±0,13	1,33±0,10	1,29±0,08	1,32±0,10	1,22±0,07	1,29±0,10
		Б	1,29±0,08	1,31±0,06	1,24±0,09	1,30±0,04	1,14±0,07	1,20±0,06*
IgG (г/л)	12,01±0,49	А	14,25±0,45*	12,71±0,53**	16,44±1,02*	13,76±0,85**	13,54±0,27*	13,01±0,30
		Б	14,26±0,52*	13,06±0,48	16,40±1,18*	14,22±1,21	13,48±0,51*	13,15±0,72

\*Розбіжності достовірні ( $p < 0,05 - 0,001$ ) відносно контролю;  
 \*\*Розбіжності достовірні ( $p < 0,05 - 0,001$ ) відносно даних до лікування.  
 А – хворі, до комплексу лікування яких входив тіотриазолін;  
 Б – хворі, до комплексу лікування яких не входив тіотриазолін



Стан показників гуморального імунітету у обстежених хворих з негоспітальними пневмоніями характеризувався підвищенням рівня імуноглобулінів класів А і G та зниженням імуноглобулінів класу М, що відповідно для хворих з вогнищевими пневмоніями складало +23,5%, +18,7% і - 3,7% (контроль +21,2%, +18,7% і - 5,1%); у обстежених з крупозними пневмоніями +36,9%, +36,9% і - 5,1% (контроль +34,6%, +8,7% і - 8,8%); у пацієнтів із затяжними пневмоніями +27,4%, +12,7% і - 10,3% (контроль +28,5%, +12,2% і - 11,8%).

Вплив тіотриазоліну на стан клітинного і гуморального імунітету у хворих негоспітальними пневмоніями (табл.1) характеризувався збільшенням рівня циркулюючих загальних Т – лімфоцитів та НК–клітин, що складало відповідно у обстежених з вогнищевими пневмоніями 5,1% і 2,5% (контроль – 3,0% і 0,8%); у хворих з крупозними пневмоніями – 9,5% і 17,5% (контроль – 4,1% і 9,2%) і у осіб із затяжними пневмоніями – 12,5% і 16,3% (контроль – 3,8% і 4,2%).

Поглиблений аналіз змін рівня загальних Т–лімфоцитів та НК–клітин під впливом лікування тіотриазоліном, який був проведений у хворих вогнищевими (табл. 2) та затяжними пневмоніями (табл. 3) показав, що у хворих з пневмококовою етіологією захворювання рівень загальних Т–лімфоцитів зростав (відповідно) на 4,5% і 17,6%, а НК–клітин – на 4,1% і 17,3%. При пневмоніях, викликаних стафілококом, збільшення вмісту циркулюючих Т–лімфоцитів складало 11,5% і 12,6%, а НК–клітин – 3,5% і 15,3%; при пневмоніях, викликаних гемофільною паличкою відповідно – 2,6% і 5,8% та 1,7% і 11,7%.

Таблиця 2 - Особливості змін клітинного та гуморального імунітету у хворих вогнищевими пневмоніями на фоні курсового лікування тіотриазоліном в залежності від їх етіології

Показник	Пневмокок		Стафілокок		Гемоф. паличка	
	до лікув.	після лік.	до лікув.	після лік.	до лікув.	після лік.
CD 3 (Т-загальні) (%)	70,9±1,3	74,1±2,0	65,3±1,7	72,8±1,4*	72,0±1,5	73,9±1,7
CD 16 (НК-кліт.) (%)	12,3±1,2	12,8±0,5	11,5±0,7	11,9±0,6	11,9±0,8	12,1 ±0,4
CD 4 (Т-хелпери) (%)	36,7±1,1	38,0±0,5	35,8±1,3	37,4±0,8	37,2±1,5	37,7±0,7
CD 11b (Т-супрес.) (%)	21,5±1,1	21,7±0,7	19,9±1,8	21,3±1,1	19,9±1,4	21,8±0,8
CD 20 (В-лімф.) (%)	12,9±0,9	12,5±1,4	13,2±1,3	12,8±1,6	12,4±1,4	12,4±1,2
IgA (г/л)	2,17±0,13	1,82±0,06*	2,18±0,08	1,91±0,12	2,23±0,10	1,87±0,08
IgM (г/л)	13,1±0,11	1,35±0,07	1,29±0,15	1,31±0,11	1,27±0,13	1,33±0,12
IgG (г/л)	14,53±0,51	12,49±0,38*	14,72±0,41	12,96±0,33	13,57±0,21	12,68±0,46

\*Розбіжності достовірні (p<0,05-0,001) відносно даних до лікування

Рівень Т–хелперів на тлі застосування тіотриазоліну також мав тенденцію до зростання, яка у осіб з крупозними та затяжними пневмоніями була достовірною і складала відповідно 18,2% і 22,5%. У обстежених з вогнищевими пневмоніями збільшення рівня Т–хелперів під впливом тіотриазоліну було менш вираженим (3,3%). В контрольних групах хворих також відмічалася аналогічна тенденція, однак вона була менш істотною і відповідно складала 1,9%; 8,1%; 8,6%.

Таблиця 3 - Особливості змін клітинного та гуморального імунітету у хворих з затяжними пневмоніями на фоні курсового лікування тіотриазоліном в залежності від їх етіології

Показник	Пневмокок		Стафілокок		Гемоф. паличка	
	до лікув.	після лік.	до лікув.	після лік.	до лікув.	після лік.
CD 3 (Т-загальні) (%)	61,2±2,5	72,0±2,7*	57,9±3,3	65,2±2,9	64,0±2,9	67,7±3,4
CD 16 (НК-кліт.) (%)	9,8±0,7	11,5±0,4*	8,5±1,0	9,8±0,8	9,4±0,8	10,5±0,6
CD 4 (Т-хелпери) (%)	27,3±1,6	35,6±1,0*	27,9±1,1	34,0±1,2*	29,8±1,5	34,8±1,6*
CD 11b (Т-супрес.) (%)	25,6±1,2	22,5±1,5	26,0±1,7	24,9±1,3	27,2±1,5	23,7±1,7
CD 20 (В-лімф.) (%)	13,5±0,5	12,6±0,7	13,2±0,9	13,0±0,4	13,6±0,10	12,8±0,5
IgA (г/л)	2,35±0,07	1,82±0,10*	2,38±0,05	2,05±0,12*	2,20±0,11	1,98±0,11
IgM (г/л)	1,18±0,06	1,33±0,12	1,09±0,10	1,20±0,08	1,24±0,05	1,34±0,10
IgG (г/л)	13,27±0,25	12,42±0,33*	13,81±0,31	13,41±0,27	13,26±0,29	13,20±0,30

Показники вмісту Т-супресорів у хворих вогнищевими та крупозними пневмоніями несуттєво збільшувалися відносно даних до лікування (5,9% і 11,9%; контроль – 0,9% і 3,8%), а у хворих із затяжними пневмоніями мали тенденцію до зниження (9,2%; контроль – 6,0%).

При аналізі змін рівня Т-хелперів та Т-супресорів в залежності від етіології запального процесу відмічалось їх збільшення, яке у обстежених з вогнищевими пневмоніями, викликаними пневмококом, відповідно складало 3,5% і 0,9%; при стафілококовій етіології – 4,5% і 7,0% і при вогнищевих пневмоніях, викликаних гемофільною паличкою, – 1,3% і 9,5%. У обстежених із затяжним перебігом захворювання рівень Т-хелперів достовірно зростає як при пневмококовій (30,4%), так і при стафілококовій (21,9%) етіології захворювання та при пневмоніях, викликаних гемофільною паличкою (16,8%). Водночас динаміка Т-супресорів мала протилежну спрямованість, тобто їх рівень знижувався і у хворих з пневмококовим характером захворювання складала 12,1%; у хворих із стафілококовою етіологією – 4,2% і при пневмоніях, викликаних гемофільною паличкою, – 12,9%.

Аналіз вмісту циркулюючих В – лімфоцитів свідчив про тенденцію до їх зменшення в усіх групах. Рівень зниження В-лімфоцитів у обстежених з вогнищевими пневмоніями складав 2,3%, у хворих крупозними пневмоніями – 19,5% і у осіб із затяжним перебігом захворювання – 3,8%. В контрольних групах хворих також відмічалось зниження рівня В – лімфоцитів, однак воно було виражено в меншому ступені і складало (відповідно по групах) 2,3%; 18,2% і 0,8%.

Вивчення особливостей змін рівня циркулюючих В-лімфоцитів в залежності від етіології пневмоній свідчило, що під впливом лікування тіотриазоліном вміст В-лімфоцитів в периферичній крові при пневмококовому і стафілококовому генезі запального процесу збільшувався відповідно на 3,1% і 6,7% та 3,0% і 1,5%; у хворих з пневмоніями, викликаними гемофільною паличкою, при вогнищевому характері запального процесу їх рівень практично не змінювався, а при затяжному знижувався на 5,9%.

Динаміка показників гуморального імунітету (імуноглобуліни класів А, М та G) під впливом курсового лікування тіотриазоліном мала різноспрямовані зміни. Як бачимо з таблиці 1, рівень імуноглобулінів класів А та G у всіх групах мав тенденцію до зменшення, при цьому зміни вмісту імуноглобулінів класу А мали достовірний характер. Так, зменшення імуноглобулінів А та G у хворих з вогнищевими пневмоніями складало відповідно 15,4% і 10,8%; у хворих з крупозними пневмоніями – 22,0% і 16,3% і у обстежених із затяжними пневмоніями – 14,5% і 3,9%. Збільшення імуноглобулінів класу М під впливом курсового лікування тіотриазоліном у хворих з вогнищевими пневмоніями становило 1,5%, при крупозних пневмоніях – 2,3% і у осіб із затяжним перебігом – 5,7%.

При аналізі динаміки імуноглобулінів класів А, М та G в контрольних групах хворих також відмічались аналогічні тенденції, однак вони були виражені в меншому ступені і становили (відповідно по групах) для імуноглобулінів класів А та G: 8,8% і 8,4%; 19,1% і 13,3%; 9,6% і 2,4%, для імуноглобулінів класу М – 1,6%; 4,8% і 5,3%.

Вивчення змін імуноглобулінів в залежності від етіології вогнищевих та затяжних пневмоній під впливом лікування тіотриазоліном показало, що рівень імуноглобулінів класів А і G у обстежених з вогнищевими та затяжними пневмоніями найбільш суттєво знижувався при пневмококовій етіології захворювання (відповідно на 19,2% і 22,6% та на 14,0% і 6,4%); при пневмоніях, викликаних стафілококом: А – на 12,4% і 13,9%, G - на 12,0% і 2,9% і у хворих пневмоніями, викликаними гемофільною паличкою, відповідно на 16,4% і 6,6% та на 10,0% і 4,5%. Найбільш істотне збільшення імуноглобуліну М під впливом тіотриазоліну відмічалось у хворих при пневмококовому затяжному перебігу запального процесу (12,7%), при стафілококовому – 10,9% і при пневмоніях, викликаних гемофільною паличкою, – 8,1%. У хворих з вогнищевими пневмоніями зміни імуноглобуліну М були менш виражені і відповідно, складала 3,1%, 1,6% і 4,7%.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що входження до комплексу курсового лікування тіотриазоліну приводить до поліпшення стану клітинного та гуморального імунітету, у хворих негоспітальними пневмоніями дозволяє підвищити ефективність лікування хворих.

## ВИСНОВКИ

- 1 Негоспітальні пневмонії проходять на тлі вираженого Т-клітинного імунодефіциту та дисбалансу в ланці гуморального імунітету, який характеризується зниженням вмісту імуноглобулінів класу М та збільшенням імуноглобулінів класів А та G.
- 2 Входження в комплексну терапію антиоксиданта тіотриазоліну сприяє нормалізації Т- і В-клітинного імунітету і зростанню вмісту імуноглобуліну класу М та зниженню вмісту імуноглобулінів класів А та G.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ

Зважаючи на те, що негоспітальні пневмонії проходять з порушеннями в ланках клітинного і гуморального імунітету, які характеризуються розвитком вторинного Т-клітинного імунодефіциту та дисбалансу гуморального імунітету на тлі істотної активації перекисного окислення ліпідів і пригнічення активності системи антиоксидантного захисту, необхідно, щоб до комплексу лікування входив антиоксидант тіотриазолін (внутрішньом'язово по 4,0 мл 2,5% 1 раз на добу курсом 16–20 днів), що дозволяє покращити стан імунітету і підвищити ефективність лікування хворих.

## SUMMARY

*At 149 patients not hospital pneumonia there was studied influence of an antioxidant tiotriazolin on condition cellular and gumoral immunity. Ed studies have shown that not hospital of pneumonia run on background secondary immunodeficiency, which reveals itself the reduction general circulating*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Комар С.И. Прогнозирование осложненного течения внегоспитальной пневмонии // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1997. – №0995.
2. Леофонт П.А. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей //Пульмонология. – 1992. – №4. – С. 53–60.
3. Мостовой Ю.М. Пневмония: современное состояние вопроса // Лекция для врачей. – Киев. – 1998. – 24 с.
4. Норейко Б.В., Норейко С.Б. Заболевания бронхолегочной системы (диагностика и лечение). – Донецк: Китис, 2000. – 102 с.
5. Вишнякова Л.А., Путов Н.В. Этиология острых пневмоний // Тер. архив. - 1990. -№3.- С.15-18.
6. Зубков М.Н., Гугиозе Е.Н. Микробиологические аспекты диагностики пневмоний //Пульмонология. – 1997. – № 1. – С. 41–46.
7. Клиника и лечение болезней органов дыхания /Под ред. Л.П. Кокосова. – СПб., 1992. – 378 с.
8. Окороков Н.А. Диагностика болезней внутренних органов.–М.:Медицинская литература, 2000. – 447 с.
9. Померанцев В.Н., Цкипури Ю.И. Основы рациональной диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. – Тула, 1992. – 126 с.
10. Справочник практического врача / Ю.В.Вельтишев, Ф.И.Комаров, С.М. Навашин и др./Под ред. А.И.Воробьева – М.: Медицина, 1991. – 236 с.
11. Eds D.H. Dail, S.P. Hammer. Pulmonary pathology. 2 ed. Springer–Verlag.-1995.–P.48–65.
12. Исследование функции супрессоров, Т–хелперов и нормальных киллеров у больных с затяжной формой пневмонии / И.В.Константинова, И.Е.Мозговая, Е.Ф.Васильева и др. // Актуальные вопросы иммунологии. – М., 1981. – Т.2. – С. 37–38.
13. Клиническая иммунология для врачей /В.П. Лесков и др. – М.: Фармарус – Принт, 1997. – 128 с.
14. Колесников А.П. Иммунокорректирующая терапия при различных типах нарушений в иммунной системе у больных с осложненным течением острых воспалительных заболеваний легких // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания. – М., 1997. – №0505.

*Надійшла до редколегії 5 березня 2003р.*