© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2010
УДК 577.125:[616.24 — 002 + 616.36 — 003.826

Стан системи глутатіону у хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену зі стеатозом печінки

Р.В.Разумний

Луганський державний медичний університет (ректор — професор В.К.Івченко)
Луганськ, Україна

У статті проаналізований стан системи глутатіону у хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену зі стеатозом печінки. У гострому періоді негоспітальної пневмонії найбільш виражені розлади функціональних можливостей системи глутатіону були виявлені у хворих з тяжким перебігом пневмонії та наявністю в якості несприятливого фактора сполученої хронічної патології печінки у вигляді стеатозу печінки. У хворих, які перенесли тяжкий перебіг негоспітальної пневмонії та особливо сполучену зі стеатозом печінки, після завершення основного курсу лікування пневмонії та в періоді диспансерного обстеження зберігалися чітко виражені зсуви вмісту окремих фракцій глутатіону, співвідношення між ними та порушення активності специфічних ферментів системи глутатіону.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, стеатоз печінки, система глутатіону.

ВСТУП

У сучасних умовах негоспітальна пневмонія (НП) часто виникає на тлі фонових (супутніх) захворювань, які негативно впливають на клінічний перебіг хвороби та можуть сприяти тривалому перебігу пневмонії, розвитку ускладнень та залишкових явищ перенесеної хвороби, які знижують працездатність пацієнта та погіршують його якість життя [8, 14, 23, 26]. Клінічний досвід свідчить, що у мешканців промислових регіонів НП нерідко перебігає сполучено з хронічною патологією печінки у вигляді стеатозу (СП) або стеатогепатиту (СГ), як алкогольного, так і неалкогольного (НАСГ) ґенезу [8, 22]. У таких випадках нерідко має місце синдром взаємного обтяження [2], який характеризується погіршенням клінічного перебігу усіх захворювань у даної особи внаслідок наявності загальних рис патогенезу кожної з них [3].

Раніше нами вже були виявлені загальні механізми взаємного обтяження НП та СП, в тому числі такі, пов'язані з порушенням імунних показників, метаболічними розладами, активацією процесів вільнорадикального окислення тощо [9, 10, 11]. Зокрема, було встановлено, що у хворих на НП, сполучену зі СП, суттєво збільшується вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) — малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) — як у крові [11], так і слизової оболонки бронхів, про що свідчить збільшення вмісту цих продуктів пероксидації ліпідів у бронхоальвеолярному секреті [1]. Продукти ПОЛ — МДА, ДК та інші вільні радикали та перекисні сполуки — спричиняють безпосередній пошкоджуючий вплив не тільки на легеневу тканину [13, 21], але і на клітинні та субклітинні біомембрани гепатоцитів [16, 17, 20]. Останнє відповідає сучасній концепції стосовно провідної ролі активації процесів ліпопероксидації при розвитку та прогресуванні хронічної патології печінки [17, 20].

Прогресуванню проявів ліпопероксидації під впливом ушкоджуючої дії на біомембрани клітин вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає складна багатокомпонентна система антиоксидантного захисту (АОЗ), яка контролює рівень цих продуктів у крові та сприяє зменшенню надмірної активності ПОЛ [13, 15, 25]. При цьому важлива роль в регуляції стану АОЗ в клітинах, у тому числі гепатоцитах, належить ферментативній редокс-системі глутатіону [16, 24]. Ця система забезпечує детоксикацію перекисних сполук та інактивацію вільних радикалів [25]. Відомо, що до складу глутатіонової протиперекисної системи, яка грає провідну роль у забезпеченні життєдіяльності гепатоцитів, входять відновлений глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР)

та глутатіонтрансфераза (ГТ) [13, 25]. Тому ми вважали доцільним та перспективним дослідження системи АОЗ у хворих на НП, сполучену зі СП, зокрема вивчення стану системи глутатіону при вказаній коморбідній патології.

Метою роботи було проалізувати стан системи глутатіону у хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену зі стеатозом печінки, в динаміці загальноприйнятого лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену із хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного ґенезу» (№ держреєстрації 0108U010526).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В умовах спеціалізованого пульмонологічного відділення проведено обстеження 128 хворих на НП у віці від 25 до 54 років, серед яких чоловіків було 74 (57,8%), жінок — 54 (42,2%). Середньотяжкий перебіг НП був констатований у 66 (51,6%) хворих, тяжкий — у 62 (48,4%) обстежених. Пацієнти із середньотяжким перебігом НП були розподілені на 1 підгрупу (34 особи) та 2 підгрупу (32 особи), які були когерентними за віком та статтю обстежених. Хворі з тяжким перебігом НП також були розподілені на дві підгрупи — 3 (32 особи) та 4 (30 осіб), що також були рандомізовані між собою за віком та статтю. 1 та 3 підгрупи обстежених мали в якості фонової патології СП (жировий гепатоз). Хворі 2 та 4 підгруп, за даними детального клініко-біохімічного, імунологічного та сонографічного обстеження, не мали патологій печінки.

Верифікація діагнозу НП здійснювалася на підставі даних анамнезу, клінічного, лабораторного та рентгенологічного дослідження відповідно до вимог Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [7]. Діагноз СП виставляли виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) дослідження, спрямованих на вивчення функціональних проб печінки та результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини [18, 24] відповідно до вимог Наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». При цьому всі обстежені хворі, які знаходилися під наглядом, були обов'язково двічі обстежені методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів В, С та D. При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів вірусних гепатитів ці хворі були виключені з подальшого обстеження. До дослідження також не включали хворих з наявністю в анамнезі зловживання алкогольними напоями, навіть якщо вони не знаходилися на обліку у лікаря-нарколога, та пацієнтів з досвідом застосування наркотичних речовин у будь-якому вигляді.

Для лікування хворих з діагнозом НП застосовували засоби загальноприйнятої терапії. При цьому пацієнтам, що знаходилися під наглядом, призначали антибактеріальні, бронхолітичні засоби, антигістамінні препарати, полівітаміни [7]. Хворим з наявністю фонового СП вводили також гепатозахисні препарати, а саме Ессенціале Н та карсил або силібор.

Для реалізації мети роботи, поряд із загальноприйнятим обстеженням, усім хворим, які знаходилися під наглядом, проводили дослідження стану системи глутатіону. Для цього аналізували як вміст фракцій ВГ та ОГ у сироватці крові (СК) [5], так і активність специфічних ферментів — ГП, ГР та ГТ за методами [5, 6]. Дослідження стану системи глутатіону проводили до початку лікування, тобто при госпіталізації хворих до спеціалізованого пульмонологічного відділення, повторно — після завершення основного курсу лікування, тобто безпосередньо перед випискою зі стаціонару, та в подальшому в періоді диспансерного нагляду, через 20-30 діб після виписки зі стаціонару. Для контролю функціонального стану печінки у хворих з наявністю СП обов'язково досліджували низку біохімічних показників, так званих «функціональних проб печінки» — рівень білірубіну в СК та його фракцій — вільного (непрямого) та зв'язаного (прямого), активність сироваткових амінотрансфераз — АлАТ та АсАТ, показники тимолової проби за допомогою уніфікованих методів [12].

Статистичну обробку отриманого під час дослідження цифрового матеріалу здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon™ 64 3200+ методом одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows professional^{xp}, Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна картина НП до початку лікування в обстежених нами пацієнтів була типовою і відповідала тяжкості перебігу пневмонії [7, 14, 19].

Хворі скаржилися на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, підвищену пітливість, серцебиття, дифузний головний біль, іноді також запаморочення, порушення сну, кашель, який у 96 (75,0%) пацієнтів супроводжувався виділенням слизово-гнійного харкотиння. У 32 (25,0%) хворих з числа обстежених відмічені домішки крові до гнійного харкотиння, з них у 10 (7,8%) пацієнтів харкотиння мало типовий «іржавий» характер.

Підвищення температури тіла в межах 38,0-39,0°С було характерно для 89 (69,5%) хворих. У той же час у 26 (20,3%) пацієнтів (усі з тяжким перебігом НП) температура тіла до початку лікування досягала 39,6-40,0°С та потім знижувалася під впливом терапії, що проводилася. У 13 (10,2%) хворих з числа обстежених підвищення температури було в межах 37,6-37,9°С. У цілому при тяжкому перебігу НП було відмічено більш значне підвищення температури тіла та нерідко більш тривале збереження пропасниці, ніж при середньотяжкому варіанті перебігу пневмонії.

При об'єктивному обстеженні у більшості хворих, що знаходилися під наглядом, при аускультації вислуховувалося жорстке або послаблене дихання над легеневими ділянками, а також сухі та дрібнопухирцеві вологі хрипи на боці ураження легені запальним процесом. У більшості обстежених (108 хворих — 84,4%) відмічено також наявність притупленості перкуторного звуку відповідно до ураженої ділянки легені та нерідко обмеження рухливості легеневого краю (що відмічалося переважно при локалізації запального вогнища в нижніх частках легень). Печінка була збільшена в розмірах у 66 хворих з 1 та 3 підгруп, у яких мала місце фонова патологія печінки у вигляді СП. При цьому у 42 обстежених збільшення печінки було в межах 2-3 см, у 18 хворих печінка виступала на 4-5 см з-під реберного краю, та у 6 осіб збільшення печінки було в межах 6-7 см. При пальпації відмічалося ущільнення печінки, її поверхня була гладкою, край — заокруглений, тупий. Чутливість печінкового краю при пальпації відмічена лише у 18 хворих, у решти 48 пацієнтів чутливість при пальпації печінкового краю не відмічена. При сонографічному дослідженні органів черевної порожнини у 66 хворих виявлені ознаки СП у вигляді гепатомегалії, підвищення лунощільності паренхіми печінки, нечіткої візуалізації діафрагмального контуру органа, розмитості судинного малюнка тощо.

У клінічному аналізі крові у 115 (89,8%) хворих відмічено наявність лейкоцитозу, у тому числі у 42 (36,5%) — у межах 10,1-12,0*10^9/л, у 52 (45,2%) — у межах 12,1-13,0*10^9/л та у 21 (18,3%) хворого — у межах 13,1-13,9*10^9/л. У 13 (10,2%) обстежених кількість лейкоцитів у периферійній крові залишалася в межах 7,6-9,3*10^9/л, тобто відповідала межам фізіологічної норми. Наявність нейтрофільного зсуву формули крові вліво була виявлена у 110 (85,9%) обстежених, у тому числі у 43 (39,1%) хворих — до метамієлоцитів (1-5%), що свідчило про значне подразнення кісткомозкового ростка кровотворення. У решти 67 (60,9%) пацієнтів зсув лейкоцитарної формули відмічався в плані підвищення кількості паличкоядерних нейтрофілоцитів (у межах 6-16% та в окремих випадках навіть більше). Підвищення ШОЕ мало місце в усіх обстежених, у тому числі в межах 15-20 мм/год. — у 30 (23,4%), 21-30 мм/год. – у 74 (57,8%), 31-40 мм/год. — у 18 (14,1%) та 41-46 мм/год. — у 6 (4,7%) пацієнтів. У сечі 93 хворих (72,7%) виявлена альбумінурія переважно у вигляді слідів білка як проявлення синдрому інфекційного токсикозу.

При біохімічному обстеженні 66 хворих з наявністю фонового СП у СК 41 (62,1%) з них відмічено підвищення рівня загального білірубіну в межах 21,5-24,6 мкмоль/л, у 61 (92,4%) — збільшення вмісту фракції прямого (зв'язаного) білірубіну в межах 5,2-8,3 мкмоль/л, у 49 (74,2%) — підвищення активності АлАТ у межах 0,8-1,65 ммоль/год.*л та у 43 (65,2%) пацієнтів також АсАТ у межах 0,6-1,26 ммоль/год.*л. Показник тимолової проби був збільшений у межах 6-8,5 од. у 42 (63,6%) хворих. Отже, у більшості обстежених хворих у гострому періоді НП відмічалися чітко виражені біохімічні ознаки загострення хронічного патологічного процесу в паренхімі печінки (СП), що підтверджується наявністю зсувів біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Показово, що у більшості хворих 3 підгрупи — 30 (93,8%) осіб — мали місце чітко виражені порушення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, тоді як в 1 підгрупі вони виявлені лише у 21 (61,8%) обстеженого, тобто в 1,52 разу рідше ($P<0,01$). Таким чином, при тяжкому перебігу НП біохімічні порушення з боку функціональних проб печінки у хворих з фоновим СП зустрічаються суттєво частіше, ніж при середньотяжкому перебігу пневмонії, що, можливо, пов'язано з більшою вираженістю (інтенсивністю) синдрому інфекційної інтоксикації у хворих з тяжким перебігом НП у порівнянні із середньотяжким.

Проведення дослідження показників системи глутатіону при надходженні до стаціонару (у гострий період пневмонії) дозволило встановити наявність порушень як концентрації окремих фракцій глутатіону в СК, так і співвідношення між ними (табл. 1). Зокрема рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвмісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високоре-

ТАБЛИЦЯ 1

Рівень глутатіону в сироватці крові обстежених хворих у гострому періоді НП (до початку лікування) (M±m)

Показники	Підгрупи обстежених хворих			
	середньотяжкий перебіг НП		тяжкий перебіг НП	
	1 (n=34)	2 (n=32)	3 (n=32)	4 (n=30)
	Норма ВГ 1,0±0,07 ммоль/л			
ОГ, ммоль/л	0,54±0,02 P_1<0,001	0,52±0,03 P_1<0,001	0,71±0,02 P_1<0,001 P_3<0,001	0,69±0,03 P_1<0,001 P_3<0,001
	Норма ОГ 0,16±0,02 ммоль/л			
ВГ/ОГ	1,2±0,02 P_1<0,001	1,3±0,03 P_1<0,001 P_2<0,05	0,65±0,02 P_1<0,001 P_3<0,001	0,75±0,03 P_1<0,001 P_2<0,05 P_3<0,001
	Норма ВГ/ОГ 6,25±0,03			

Примітки: P_1 — відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_2 — між показниками в підгрупах з однаковою тяжкістю перебігу НП (1 та 2 або 3 та 4); P_3 — між показниками в підгрупах з різною тяжкістю перебігу НП (1 та 3 або 2 та 4).

акційних SH-груп у мембранах еритроцитів, був суттєво зменшеним у всіх підгрупах обстежених хворих: у 1 підгрупі — в середньому в 1,54 разу стосовно норми (P<0,001), у 2 підгрупі — в 1,47 разу (P<0,001), у 3 підгрупі — в 2,17 разу (P<0,001) та у 4 — в 1,9 разу (P<0,001). Крім того було встановлено, що кратність зменшення вмісту ВГ у пацієнтів з тяжким перебігом НП була суттєво вище, ніж при середньотяжкому перебігу хвороби: кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами склала в середньому 1,4 разу (P<0,001), 2 та 4 підгрупами — 1,3 разу (P<0,05). Отже, при тяжкому перебігу НП вміст ВГ до початку лікування був знижений вірогідно більше, ніж при середньотяжкому перебігу хвороби (P<0,05). Зміни концентрації ОГ в гострий період НП були констатовані також у всіх підгрупах обстежених хворих. Так, рівень ОГ відносно референтної норми був збільшений у хворих 1 підгрупи в середньому у 3,38 разу (P<0,001), 2 підгрупи — у 3,25 разу (P<0,001), 3 підгрупи — у 4,44 разу (P<0,001), 4 підгрупи – у 4,31 разу (P<0,001). При цьому кратність збільшення вмісту ОГ в СК у пацієнтів з тяжким перебігом НП була суттєво вище, ніж при середньотяжкому перебігу хвороби. Кратність розбіжностей рівня ОГ між групою пацієнтів із середньотяжким та тяжким перебігом НП, зокрема між 1 та 3 підгрупами, склала в середньому 1,31 разу (P<0,001), 2 та 4 підгрупами — 1,33 разу (P<0,001). У зв'язку із суттєвими змінами вмісту ВГ та ОГ у СК співвідношення ВГ/ОГ було до початку лікування суттєво знижене як у хворих на НП без хронічної патології печінки, так і при сполученні патології бронхолегеневої системи зі СП. Коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ був знижений відносно норми в 1 підгрупі в 5,21 разу (P<0,001), у 2 підгрупі — у 4,81 разу (P<0,001), у 3 підгрупі — у 9,62 разу (P<0,001) та у 4 підгрупі — у 8,33 разу (P<0,001). При цьому встановлено, що у підгрупах зі сполученою патологією печінки у вигляді СП кратність зменшення коефіцієнта ВГ/ОГ була більш значною, ніж у пацієнтів підгруп з відсутністю сполученої хронічної патології печінки. Дійсно, у 1 підгрупі хворих значення ВГ/ОГ було в середньому в 1,08 разу менше, ніж у 2 підгрупі (P<0,05), відповідно у 3 підгрупі в 1,15 разу менше, ніж у 4 підгрупі (P<0,05). Крім того при аналізі величини коефіцієнта ВГ/ОГ у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом НП було встановлено, що кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами склала в середньому 1,85 разу (P<0,001), 2 та 4 підгрупами — 1,73 разу (P<0,001).

Отже, до початку лікування в гострому періоді НП були виявлені чітко виражені зсуви з боку системи глутатіону. Вони характеризувалися зниженням відносно норми вмісту ВГ та водночас збільшенням рівня ОГ у СК, а також зменшенням коефіцієнта ВГ/ОГ. Показово, що кратність зменшення коефіцієнта ВГ/ОГ була більш значною в підгрупах хворих (1 та 3), в яких діагностовано наявність коморбідної патології у вигляді НП, сполученої зі СП. Можливо, це пов'язано зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації, як це відмічається при виникненні оксидативного стресу у хворих з пневмонією [15, 21] та патологією печінки [16, 17, 20]. Крім того вираженість зсувів концентрації цих фракцій глутатіону в СК та їх співвідношення залежало від тяжкості перебігу пневмонії, тобто від інтенсивності запального процесу в легенях. Зниження вмісту ВГ та водночас збільшення рівня ОГ в СК, а також зменшення коефіцієнта ВГ/ОГ було вірогідно більш значущим при тяжкому перебігу пневмонії, ніж при середньотяжкому.

Дані щодо дослідження активності ферментів системи глутатіону в гомогенаті еритроцитів хворих на НП при надходженні до стаціонару (у гострий період пневмонії) узагальнені в табл. 2. Як свідчать наведені дані, у цей період дослідження в усіх обстежених підгрупах хворих мало місце значне порушення активності ферментів системи глутатіону — ГП, ГР та ГТ, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ. Так, активність ГП до початку лікування була знижена відносно норми в 1 підгрупі в 1,25 разу (P<0,01), у 2 підгрупі — в 1,15 разу (P<0,05), у 3 підгрупі — в 1,43 разу (P<0,001) та в

ТАБЛИЦЯ 2

Активність ферментів системи глутатіону в гомогенаті еритроцитів обстежених хворих у гострому періоді НП (до початку лікування), (M±m)

Показники	Підгрупи обстежених хворих			
	середньотяжкий перебіг НП		тяжкий перебіг НП	
	1 (n=34)	2 (n=32)	3 (n=32)	4 (n=30)
ГП, нмоль ГВ/хв.*г Hb	124,7±5,1 P_1<0,01	136,2±6,4 P_1<0,05	109,4±5,7 P_1<0,001	115,8±6,2 P_1<0,001 P_3<0,05
	Норма ГП 156,2±6,3 нмоль ГВ/хв.*г Hb			
ГР, мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb	24,8±2,1 P_1<0,001	26,1±2,4 P_1<0,01	19,8±1,9 P_1<0,001	22,7±2,1 P_1<0,001
	Норма ГР 35,4±1,5 мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb			
ГТ, нмоль ГВ/хв.*г Hb	97,8±5,9 P_1<0,001	105,0±5,2 P_1<0,01	86,9±5,4 P_1<0,001	92,8±4,5 P_1<0,001
	Норма ГТ 139,5±5,4 нмоль ГВ/хв.*г Hb			

Примітки: P_1 — відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_3 — між показниками в підгрупах з різною тяжкістю перебігу НП (1 та 3 або 2 та 4).

4 підгрупі – в 1,35 разу (P<0,001). Активність ГР, що відновлює дисульфідний зв'язок окисленого глутатіону GSSG до його сульфгідрильної форми GSH, порівняно з показником референтної норми, була знижена в 1 підгрупі хворих в 1,43 разу (P<0,01), у 2 підгрупі — в 1,36 разу (P<0,01), у 3 підгрупі — в 1,79 разу (P<0,001) та в 4 підгрупі — в 1,56 разу (P<0,001). Активність ГТ, що каталізує кон'югацію різних ксенобіотиків з відщепленням глутатіону, була також суттєво зменшеною (відносно референтної норми) у всіх підгрупах обстежених хворих: у 1 підгрупі – в 1,43 разу (P<0,01), у 2 підгрупі — в 1,33 разу (P<0,01), у 3 підгрупі — в 1,61 разу (P<0,001) та в 4 підгрупі — в 1,5 разу (P<0,001). Отже, можна припустити, що знижений рівень ВГ у крові обстежених хворих з коморбідною патологією пов'язаний не лише з підвищеною необхідністю цього метаболіту для зв'язування продуктів ліпопероксидації та вільних радикалів, але також зі зменшенням можливості до ресинтезу ВГ з ОГ внаслідок зменшення активності ферментів редокс-системи глутатіону.

У цілому отримані нами дані свідчать, що у хворих на НП в гострому періоді хвороби відбувалися чітко окреслені зміни системи глутатіону, які характеризуються як порушенням рівня окремих фракцій глутатіону в СК, дисбалансом співвідношення між ними, так і функціональною недостатністю ферментативної ланки редокс-системи глутатіону та, унаслідок цього, зменшенням антиоксидантних властивостей крові. Були виявлені два незалежних фактори, що негативно впливають на стан системи глутатіону у хворих з НП: у першу чергу, це тяжкість клінічного перебігу пневмонії, а значить — вираженість (інтенсивність) інфекційного токсикозу в обстежених хворих; у другу чергу, таким фактором є наявність супутнього СП, при якому дисбаланс окремих фракцій глутатіону більш істотний, ніж при відсутності сполученої хронічної патології печінки.

При повторному біохімічному дослідженні, що проводилося після завершення основного курсу лікування хворих на НП, тобто перед випискою пацієнтів зі стаціонару, було констатовано поліпшення як рівня окремих фракцій глутатіону в СК, так і співвідношення між ними (табл. 3). Зокрема рівень ВГ у СК, у порівнянні з гострим період НП, підвищувався в усіх обстежених підгрупах хворих. В 1 та 2 підгрупах кратність зростання рівня ВГ у СК складала за період лікування в середньому 1,4 разу відносно вихідного рівня (P<0,01) та досягла відповідно 0,89±0,04 ммоль/л та 0,96±0,03 ммоль/ л, що відносно не відрізнялося від відповідного показника референтної норми (P>0,05). При тяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування вміст ВГ у СК залишався вірогідно вище норми.

ТАБЛИЦЯ 3

Рівень глутатіону в сироватці крові обстежених хворих після завершення основного курсу лікування (M±m)

Показники	Підгрупи обстежених хворих			
	середньотяжкий перебіг НП		тяжкий перебіг НП	
	1 (n=34)	2 (n=32)	3 (n=32)	4 (n=30)
ВГ, ммоль/л	0,89±0,04	0,96±0,03	0,65±0,04 P_1<0,001 P_3<0,001	0,82±0,04 P_1<0,05 P_2=0,05 P_3<0,05
	Норма ВГ 1,0±0,07 ммоль/л			
ОГ, ммоль/л	0,21±0,03	0,19±0,03	0,36±0,03 P_1<0,001 P_3<0,01	0,28±0,02 P_1<0,001 P_2=0,05 P_3<0,05
	Норма ОГ 0,16±0,02 ммоль/л			
ВГ/ОГ	4,24±0,02 P_1<0,001	5,05±0,08 P_1<0,01 P_2<0,01	1,81±0,02 P_1<0,001 P_3<0,001	2,93±0,03 P_1<0,001 P_2<0,001 P_3<0,001
	Норма ВГ/ОГ 6,25±0,03			

Примітки: P_1 — відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_2 — між показниками в підгрупах з однаковою тяжкістю перебігу НП (1 та 2 або 3 та 4); P_3 — між показниками в підгрупах з різною тяжкістю перебігу НП (1 та 3 або 2 та 4).

Так, у 3 підгрупі обстежених хворих на НП кратність підвищення вмісту ВГ у СК склала 1,4 разу (P<0,01) стосовно вихідного рівня, та відповідний показник досягав на момент завершення основного курсу лікування лише 0,65±0,04 ммоль/л, що залишалося в 1,54 разу нижче показника норми (P<0,001). У 4 підгрупі кратність збільшення вмісту ВГ у СК після лікування склала 1,6 разу відносно вихідного рівня (P<0,01), досягаючи на момент виписки зі стаціонару 0,82±0,04 ммоль/л, що було в 1,2 разу нижче показника норми (P<0,05). Встановлені також вірогідні розбіжності (при P=0,05) між вмістом ВГ у СК хворих 3 та 4 підгруп: у 3 підгрупі (з наявністю фонового СП) рівень ВГ у цей період обстеження залишався в середньому в 1,26 разу нижче, ніж у 4 підгрупі (з відсутністю фонової хронічної патології печінки). Крім того при аналізі вмісту ВГ у СК хворих із середньотяжким та тяжким перебігом НП було встановлено, що кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами після завершення загальноприйнятої терапії пневмонії склала в середньому 1,37 разу (P<0,001), 2 та 4 — 1,17 разу (P<0,05).

Зміни концентрації ОГ в СК після проведення загальноприйнятого лікування НП були констатовані також у всіх підгрупах обстежених хворих. Проте динаміка відновлення порушених показників у цих підгрупах була так само різною. Зокрема при середньотяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування вміст ОГ у СК вірогідно не відрізнявся від показників референтної норми. У 1 та 2 підгрупах кратність зменшення рівня ОГ у СК складала за період лікування відповідно 2,57 разу та 2,74 відносно вихідного рівня (P<0,001) та досягла в середньому 0,21±0,03 ммоль/л та 0,19±0,03 ммоль/л, що відносно не відрізнялося від відповідного показника референтної норми (P>0,05). Навпаки, при тяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування вміст ОГ у СК залишався вірогідно вище норми. Так, у 3 підгрупі обстежених хворих на НП кратність зниження вмісту ОГ у СК склала 1,97 разу (P<0,001) стосовно вихідного рівня, та відповідний показник досягав на момент завершення основного курсу лікування лише 0,36±0,03 ммоль/л, що залишалося в 2,25 разу вище показника норми (P<0,001). У 4 підгрупі кратність зменшення вмісту ОГ у СК після лікування склала 2,46 разу відносно вихідного рівня (P<0,01), досягаючи на момент виписки зі стаціонару 0,28±0,02 ммоль/л, що становило в 1,75 разу вище показника норми (P<0,001). Встановлені також вірогідні розбіжності (при P=0,05) між вмістом ОГ у СК хворих 3 та 4 підгруп: у 3 підгрупі (з наявністю фонового СП) рівень ОГ в цей період обстеження залишався в середньому в 1,29 разу вище, ніж у 4 підгрупі (з відсутністю фонової хронічної патології печінки). Крім того при аналізі вмісту ОГ у СК хворих з середньотяжким та тяжким перебігом НП було встановлено, що кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами після завершення загальноприйнятого лікування пневмонії склала в середньому 1,71 разу (P<0,01), 2 та 4 підгрупами — 1,47 разу (P<0,05).

У зв'язку з позитивними змінами вмісту ВГ та ОГ у СК коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ у порівнянні з гострим період пневмонії підвищувався як у хворих на НП без хронічної патології печінки, так і при сполученні патології бронхолегеневої системи зі СП. У 1 підгрупі обстежених хворих на НП кратність збільшення коефіцієнта ВГ/ОГ склала 3,53 разу (P<0,001) стосовно вихідного рівня, та відповідний показник досягав на момент завершення основного курсу лікування 4,24±0,02, що залишалося в 1,47 разу нижче показника норми (P<0,001). У 2 підгрупі кратність збільшення коефіцієнта ВГ/ОГ після лікування склала 3,88 разу відносно вихідного рівня (P<0,001), досягаючи на момент виписки зі стаціонару 5,05±0,08, що становило в 1,24 разу нижче показника норми (P<0,01). При тяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування величина коефіцієнта ВГ/ОГ так само залишалася вірогідно вище норми. Так, у 3 підгрупі хворих на НП кратність збільшення коефіцієнта ВГ/ОГ склала 2,78 разу (P<0,001) стосовно вихідного рівня, та відповідний показник досягав на момент завершення основного курсу лікування лише 1,81±0,02, що залишалося в 3,45 разу нижче показника норми (P<0,001). У 4 підгрупі кратність збільшення коефіцієнта ВГ/ОГ після лікування склала 3,91 разу відносно вихідного рівня (P<0,001), досягаючи на момент виписки зі стаціонару 2,93±0,03, що становило в 2,13 разу нижче показника норми (P<0,001). Крім того після завершення загальноприйнятого лікування та виписки хворих з пульмонологічного відділення зберігалися вірогідні розбіжності коефіцієнта ВГ/ОГ у хворих з коморбідною патологією як з перенесеним середньотяжким перебігом НП, так і з тяжким. Зокрема в 1 підгрупі (зі сполученим СП) значення коефіцієнта ВГ/ОГ у цей період обстеження залишалося в середньому в 1,19 разу нижче (P<0,01), ніж у 2 підгрупі (з відсутністю сполученої хронічної патології печінки). Аналогічні розбіжності коефіцієнта ВГ/ОГ були констатовані й у хворих 3 та 4 підгрупи: у 3 підгрупі (з наявністю фонового СП) значення ВГ/ОГ при виписуванні зі стаціонару залишалося в середньому в 1,62 рази (P<0,001) нижче, ніж у 4 підгрупі (з відсутністю фонової хронічної патології печінки). Після завершення загальноприйнятого лікування виявлялися також вірогідні розбіжності коефіцієн-

та ВГ/ОГ у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом НП. Кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами в цей період дослідження склала в середньому 2,34 разу (P<0,001), 2 та 4 підгрупами — 1,72 разу (P<0,001). Отже, отримані дані свідчать, що коефіцієнт ВГ/ОГ на момент завершення загальноприйнятого лікування пневмонії залишався вірогідно нижче норми, особливо у хворих, у яких у гострому періоді захворювання мав місце тяжкий перебіг НП, а при середньотяжкому перебігу пневмонії — у пацієнтів з наявністю сполученого СП у порівнянні з особами, у яких хронічна патологія печінки була відсутня. Показово, що при тяжкому перебігу НП та особливо з наявністю хронічного ураження печінки в якості фонової патології в обстежених хворих зберігаються вірогідні зсуви як концентрації окремих фракцій глутатіону в СК, так і дисбаланс співвідношення між ними на момент завершення лікування.

Результати повторного дослідження активності ферментів системи глутатіону після завершення основного курсу лікування хворих на НП узагальнені в табл. 4. Як свідчать наведені дані, у цей період обстеження, у порівнянні з гострим періодом пневмонії, у всіх обстежених підгрупах хворих відмічалося підвищення активності вивчених ферментів системи глутатіону. Так, у 1 підгрупі кратність збільшення ГП складала за період лікування 1,19 разу (P<0,01) та досягла в середньому 148,9±5,7 нмоль ГВ/хв.*г Hb, що відносно не відрізнялося від відповідного показника референтної норми (P>0,05). У 2 підгрупі активність ГП досягла в середньому 151,6±6,3 нмоль ГВ/хв.*г Hb, що також не відрізнялося від відповідного показника референтної норми (P>0,05). Отже, активність ГП при середньотяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування вірогідно не відрізнялася від показників референтної норми. Навпаки, при тяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування активність ГП в гомогенаті еритроцитів залишалася вірогідно нижче норми. Так, у 3 підгрупі обстежених хворих на НП кратність збільшення величини ГП склала 1,19 разу (P=0,05) стосовно вихідного рівня, та відповідний показник досягав на момент завершення основного курсу лікування лише 129,7±5,9 нмоль ГВ/хв.*г Hb, що залишалося в 1,2 разу нижче показника норми (P<0,05). У 4 підгрупі кратність збільшення активності ГП після лікування склала 1,16 разу відносно вихідного рівня (P=0,05), досягаючи на момент виписки зі стаціонару 134,7±6,5 нмоль ГВ/хв.*г Hb, що становило в 1,16 разу нижче показника норми (P<0,05). Крім того після завершення загальноприйнятого лікування пневмонії зберігалися вірогідні розбіжності між активністю ГП у хворих з коморбідною патологією із середньотяжким та тяжким перебігом НП. Кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами при виписуванні зі стаціонару склала в середньому 1,15 разу (P<0,05).

ТАБЛИЦЯ 4

Активність ферментів системи глутатіону в гомогенаті еритроцитів обстежених хворих після завершення основного курсу лікування (M±m)

Показники	Підгрупи обстежених хворих			
	середньотяжкий перебіг НП		тяжкий перебіг НП	
	1 (n=34)	2 (n=32)	3 (n=32)	4 (n=30)
ГП, нмоль ГВ/хв.*г Hb	148,9±5,7	151,6±6,3	129,7±5,9 P_1<0,05 P_3<0,05	134,7±6,5 P_1<0,05
	Норма ГП 156,2±6,3 нмоль ГВ/хв.*г Hb			
ГР, мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb	31,7±2,1	33,7±2,3	27,2±2,1 P_1<0,05	29,6±2,3 P_1<0,05
	Норма ГР 35,4±1,5 мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb			
ГТ, нмоль ГВ/хв.*г Hb	128,5±5,7	133,1±5,2	112,7±4,5 P_1<0,01 P_3=0,05	121,2±4,8 P_1=0,05
	Норма ГТ 139,5±5,4 нмоль ГВ/хв.*г Hb			

Примітки: P_1 — відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_3 — між показниками в підгрупах з різною тяжкістю перебігу НП (1 та 3 або 2 та 4).

Активність ГР при середньотяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування вірогідно не відрізнялася від показників референтної норми. Так, у 1 та 2 підгрупах кратність збільшення цього показника складала за період лікування відповідно 1,28 та 1,29 разу (P<0,05), досягаючи в середньому 31,7±2,1 мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb та 33,7±2,3 мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb, що відносно не відрізнялося від відповідного показника референтної норми (P>0,05). На відміну від перенесеного середньотяжкого перебігу НП, при тяжкому перебігу захворювання на момент завершення основного курсу лікування активність ГР залишалася вірогідно нижче норми. Так, у 3 підгрупі обстежених хворих на НП кратність збільшення величини ГР склала 1,37 разу (P=0,05) стосовно вихідного рівня, та відповідний показник досягав на момент завершення основного курсу лікування лише 27,2±2,1 мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb, що залишалося в 1,3 разу нижче показника норми (P<0,05). У 4 підгрупі кратність збільшення активності ГР після лікування склала 1,3 разу відносно вихідного рівня (P=0,05), досягаючи на момент виписки зі стаціонару 29,6±2,3 мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb, що становило в 1,2 разу нижче показника норми (P<0,05).

Так само активність ГТ при середньотяжкому перебігу НП на момент завершення основного курсу лікування вірогідно не відрізнялася від показників референтної норми. У 1 та 2 підгрупах кратність збільшення цього показника складала за період лікування відповідно 1,31 та 1,27 разу (P<0,01), досягаючи в середньому 128,5±5,7 нмоль ГВ/хв.*г Hb та 133,1±5,2 нмоль ГВ/хв.*г Hb, що відносно не відрізнялося від відповідного показника референтної норми (P>0,05). На відміну від перенесеного середньотяжкого перебігу НП, при тяжкому перебігу захворювання на момент завершення основного курсу лікування активність ГТ залишалася вірогідно нижче норми. Так, у 3 підгрупі обстежених хворих на НП кратність збільшення величини ГТ склала 1,3 разу (P<0,01) стосовно вихідного рівня, та відповідний показник досягав на момент завершення основного курсу лікування лише 112,7±4,5 нмоль ГВ/хв.*г Hb, що залишалося в 1,24 разу нижче показника норми (P<0,01). У 4 підгрупі кратність збільшення активності ГТ після лікування склала 1,31 разу відносно вихідного рівня (P<0,01), досягаючи на момент виписки зі стаціонару 121,2±4,8 нмоль ГВ/хв.*г Hb, що становило в 1,15 разу нижче показника активності ферментів системи глутатіону норми (P=0,05). Отже, отримані дані свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятої терапії щодо відновлення функціональної активності вивчених ферментів системи глутатіону у пацієнтів, які мали тяжкий перебіг НП та особливо якщо патологія бронхолегеневої системи була сполучена з хронічним ураженням печінки у вигляді СП.

Таким чином, при проведенні загальноприйнятого лікування НП відзначається покращення вивчених показників системи глутатіону, а саме підвищення рівня ВГ та зниження вмісту ОГ в СК, збільшення коефіцієнта співвідношення цих фракцій глутатіону (ВГ/ОГ), підвищення функціональної активності ферментативної ланки редокс-системи глутатіону, зокрема ГП, ГР та ГТ. Проте відновлення концентрації вказаних фракцій глутатіону та активності визначених ферментів системи глутатіону відмічено лише у хворих, які перенесли НП із середньотяжким перебігом. При тяжкому перебігу НП та особливо сполученої зі СП в обстежених хворих зберігаються вірогідні зсуви з боку вивчених біохімічних показників на момент завершення лікування, що свідчить про наявність порушень системи глутатіону та недостатню ефективність у цьому плані лише загальноприйнятої терапії, яка проводилася обстеженим хворим.

У зв'язку із цим нами було здійснено також дослідження визначених фракцій глутатіону в СК, співвідношення між ними, а також активності ферментативної ланки редокс-системи глутатіону в період диспансерного нагляду через 30-40 діб після виписки пацієнтів зі стаціонару.

Дані щодо аналізу рівня визначених фракцій глутатіону в СК та співвідношення між ними в періоді диспансерного нагляду узагальнені в табл. 5. Як свідчать наведені дані, у цей період обстеження зберігаються вірогідні зсуви з боку вивчених показників системи глутатіону, хоча і менш виражені, ніж на момент виписки зі стаціонару, переважно у хворих, що перенесли тяжкий перебіг НП та особливо сполученої зі СП. Зокрема в 3 підгрупі обстежених хворих (зі сполученим СП, що перехворіли на тяжку НП) зберігався помірно знижений рівень ВГ у СК, який у середньому в 1,28 разу був нижче відповідного показника норми (P=0,05). У 4 підгрупі хворих (з відсутністю сполученої хронічної патології печінки) рівень ВГ досягав 0,87±0,04 ммоль/л та відносно не відрізнявся від відповідного показника референтної норми (P>0,05). Крім того в цей період дослідження зберігалися вірогідні розбіжності між рівнем ВГ у СК хворих з коморбідною патологією, що мали середньотяжкий та тяжкий перебіг НП. Кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами склала в середньому 1,19 разу (P<0,01). Отже, при тяжкому перебігу НП, сполученої зі СП, відмічається більш тривале збереження дефіциту ВГ у СК. Вміст ОГ у СК хворих, які перехворіли на тяжку НП, протягом періоду диспансерного

ТАБЛИЦЯ 5

Рівень глутатіону у сироватці крові обстежених хворих в періоді диспансерного нагляду (M±m)

Показники	Підгрупи обстежених хворих			
	середньотяжкий перебіг НП		тяжкий перебіг НП	
	1 (n=34)	2 (n=32)	3 (n=32)	4 (n=30)
ВГ, ммоль/л	0,93±0,03	0,96±0,04	0,78±0,03 P_1=0,05 P_3<0,01	0,87±0,04
	Норма ВГ 1,0±0,07 ммоль/л			
ОГ, ммоль/л	0,19±0,04	0,17±0,03	0,28±0,03 P_1<0,01	0,22±0,02 P_1<0,05
	Норма ОГ 0,16±0,02 ммоль/л			
ВГ/ОГ	4,89±0,02 P_1<0,001	5,65±0,05 P_1<0,001 P_2<0,001 P_3<0,001	2,79±0,03 P_1<0,001	3,95±0,04 P_1<0,001 P_2<0,001 P_3<0,001
	Норма ВГ/ОГ 6,25±0,03			

Примітки: P_1 — відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_2 — між показниками в підгрупах з однаковою тяжкістю перебігу НП (1 та 2 або 3 та 4); P_3 — між показниками в підгрупах з різною тяжкістю перебігу НП (1 та 3 або 2 та 4).

нагляду вірогідно знижувався лише в підгрупі обстежених з відсутністю хронічного ураження печінки. Так, у 3 підгрупі обстежених хворих на НП рівень ОГ протягом періоду диспансерного нагляду мав лише тенденцію до зменшення та становив 0,28±0,03 ммоль/л, що залишалося в 1,75 разу вище відповідного показника норми (P<0,01). У 4 підгрупі вміст ОГ, у порівнянні з попереднім періодом дослідження, зменшувався в 1,3 разу (P<0,05), досягаючи 0,22±0,02 ммоль/л, при цьому залишаючись в 1,38 разу вище норми (P<0,05).

Коефіцієнт співвідношення ВГ/ОГ в період диспансерного нагляду, у порівнянні з попереднім періодом дослідження, підвищувався як у хворих на НП без хронічної патології печінки, так і при сполученні патології бронхолегеневої системи зі СП. У 1 підгрупі обстежених хворих на НП кратність збільшення ВГ/ОГ склала 1,15 разу (P<0,001) стосовно значення цього коефіцієнта після виписки зі стаціонару, та відповідний показник досягав у періоді диспансерного нагляду 4,89±0,02, що залишалося в 1,28 разу нижче показника норми (P<0,001). У 2 підгрупі кратність збільшення ВГ/ОГ у цьому періоді дослідження склала 1,12 разу відносно попереднього рівня (P<0,001), досягаючи в періоді диспансерного нагляду 5,65±0,05, що становило в 1,1 разу нижче показника норми (P<0,001). При тяжкому перебігу НП у періоді диспансерного нагляду величина коефіцієнта ВГ/ОГ так само залишалася вірогідно вище норми. Так, у 3 підгрупі хворих на НП кратність збільшення ВГ/ОГ склала 1,54 разу (P<0,001) стосовно попереднього рівня коефіцієнта, та відповідний показник досягав на цей період дослідження лише 2,79±0,03, що залишалося в 2,24 разу нижче показника норми (P<0,001). У 4 підгрупі кратність збільшення ВГ/ОГ склала 1,35 разу відносно рівня цього коефіцієнта після виписки хворих зі стаціонару (P<0,001), досягаючи в періоді диспансерного нагляду 3,95±0,04, що становило в 1,58 разу нижче показника норми (P<0,001). Крім того в періоді диспансерного нагляду зберігалися вірогідні розбіжності коефіцієнта ВГ/ОГ у хворих з коморбідною патологією як з перенесеним середньотяжким перебігом НП, так і з тяжким. Зокрема в 1 підгрупі (зі сполученим СП) значення коефіцієнта ВГ/ОГ у цей період обстеження залишалося в середньому в 1,16 разу нижче (P<0,001), ніж у 2 підгрупі (з відсутністю сполученої хронічної патології печінки). Аналогічні розбіжності коефіцієнта ВГ/ОГ були констатовані й у хворих 3 та 4 підгруп: у 3 підгрупі (з наявністю фонового СП) значення ВГ/ОГ у періоді диспансерного нагляду залишалося в середньому в 1,42 разу нижче (P<0,001), ніж у 4 підгрупі (з відсутністю фонової хронічної патології печінки). У цей період дослідження виявлялися також вірогідні розбіжності коефіцієнта ВГ/ОГ у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом НП. Кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами в цей період дослідження склала в середньому 1,75 разу (P<0,001), 2 та 4 підгрупами — 1,43 разу (P<0,001). Отже, отримані дані свідчать, що коефіцієнт ВГ/ОГ у періоді диспансерного нагляду залишався вірогідно нижче норми, особливо у хворих, у яких у гострому періоді захворювання мав місце тяжкий перебіг НП, а при середньотяжкому перебігу пневмонії — у пацієнтів з наявністю сполученого СП у порівнянні з особами, у яких хронічна патологія печінки була відсутня. Показово, що у хворих, які мали тяжкий перебіг НП та особливо з наявністю хронічного ураження печінки в якості сполученої патології, у періоді диспансерного нагляду зберігаються вірогідні зсуви як концентрації окремих фракцій глутатіону в СК, так і дисбаланс співвідношення між ними.

Результати дослідження активності ферментів системи глутатіону в періоді диспансерного нагляду у хворих на НП узагальнені в табл. 6. Наведені дані свідчать, що в цей період дослідження зберігаються вірогідні зсуви з боку активності ферментативної ланки редокс-системи глутатіону лише у хворих, які перенесли тяжкий перебіг НП та особливо сполученої зі СП. Зокрема в 3 підгрупі обстежених хворих (зі сполученим СП, що перехворіли на тяжку НП) зберігалася помірно зниженою активність ГП, яка в середньому в 1,18 разу була нижче відповідного показника норми (P<0,05). У 4 підгрупі хворих (з відсутністю сполученої хронічної патології печінки) активність ГП у цей період дослідження залишалася нижче відповідного показника норми в середньому в 1,13 разу (P=0,05). Крім того в періоді диспансерного нагляду зберігалися вірогідні розбіжності активності ГП у хворих як з перенесеним середньотяжким перебігом НП, так і з тяжким. Кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами в цей період дослідження залишалася в середньому 1,14 разу (P<0,05), 2 та 4 підгрупами — 1,12 разу (P<0,05). Так само активність ГР та ГТ у хворих, які перенесли тяжкий перебіг НП, у періоді диспансерного нагляду зберігається на помірно зниженому рівні. Наприклад, активність ГР у 3 та 4 підгрупах обстежених хворих у цей період дослідження відповідно в 1,24 (P<0,05) та 1,14 (P=0,05) разу нижче відповідного показника норми. Показник активності ГТ залишався нижче відповідного показника норми в 3 підгрупі обстежених хворих в 1,18 (P<0,05) разу, у 4 підгрупі — в 1,12 разу (P=0,05). Крім того у періоді диспансерного нагляду виявлялися вірогідні розбіжності актив-

ТАБЛИЦЯ 6

Активність ферментів системи глутатіону в гомогенаті еритроцитів обстежених хворих у періоді диспансерного нагляду (M±m)

Показники	Підгрупи обстежених хворих			
	середньотяжкий перебіг НП		тяжкий перебіг НП	
	1 (n=34)	2 (n=32)	3 (n=32)	4 (n=30)
ГП, нмоль ГВ/хв.*·г Hb	150,7±5,2	154,8±5,5	132,4±4,2 P_1<0,05 P_3^1<0,05	138,1±5,1 P_1=0,05 P_3^1<0,05
	Норма ГП 156,2±6,3 нмоль ГВ/хв.*г Hb			
ГР, мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb	32,6±2,1	34,9±1,8	28,5±1,6 P_1<0,05	31,1±1,2 P_1=0,05
	Норма ГР 35,4±1,5 мкмоль НАДФ$_2$/хв.*г Hb			
ГТ, нмоль ГВ/хв.*г Hb	133,2±5,2	136,4±5,0	118,6±4,2 P_1<0,05 P_3^1=0,05	124,2±4,1 P_1=0,05
	Норма ГТ 139,5±5,4 нмоль ГВ/хв.*г Hb			

Примітки: P_1 — відображає вірогідність розбіжностей між відповідними показниками та нормою; P_3 — між показниками в підгрупах з різною тяжкістю перебігу НП (1 та 3, або 2 та 4).

ності ГТ у хворих з коморбідною патологією, що перенесли як середньотяжкий, так і тяжкий перебіг НП. Кратність різниці даного показника між 1 та 3 підгрупами в цей період дослідження склала в середньому 1,12 разу (P=0,05).

Отже,отримані дані дозволили встановити, що у пацієнтів, які мали тяжкий перебіг НП у періоді диспансерного нагляду (через 20-30 діб після виписки зі стаціонару), зберігаються зсуви з боку стану системи глутатіону, які характеризуються зниженням рівня ВГ та підвищенням вмісту ОГ у СК, зменшенням коефіцієнта співвідношення цих фракцій глутатіону (ВГ/ОГ), зниженням функціональної активності ферментативної ланки редокс-системи глутатіону за рахунок зменшення активності ГП, ГР та ГТ. Найбільш виражені зсуви рівня цих фракцій глутатіону та співвідношення між ними, а також активності визначених ферментів системи глутатіону відмічається у пацієнтів, у яких тяжкий перебіг НП був сполучений із хронічною патологією печінки у вигляді СП. Таким чином, наявність сполученого СП негативно впливає на показники системи глутатіону як в гострому періоді НП, так і у фазі реконвалесценції та в періоді диспансерного обстеження хворих з даною патологією. Оскільки за отриманими даними загальноприйнята терапія не забезпечує повного відновлення функціональних можливостей системи глутатіону у цієї категорії хворих, можна ще раз відмітити раніше вказану нами пропозицію щодо доцільності включення до загального комплексу лікування хворих на НП, особливо при сполученні зі СП, метаболічно активних препаратів, які володіють антиоксидантною дією та спроможні забезпечити відновлення показників цієї антиоксидантної системи.

ВИСНОВКИ

1. У хворих у гострому періоді НП виявлені суттєві порушення показників системи глутатіону, а саме зниження рівня ВГ та підвищення вмісту ОГ у СК, зменшення коефіцієнта співвідношення цих фракцій глутатіону (ВГ/ОГ), зниження функціональної активності ферментативної ланки редокс-системи глутатіону за рахунок зменшення активності ГП, ГР та ГТ. Зниження рівня ВГ у крові обстежених хворих може бути пов'язане не лише з підвищеною потребою цього метаболіту для зв'язування продуктів ліпопероксидації та вільних радикалів, але також зі зменшенням можливості до ресинтезу ВГ з ОГ внаслідок зменшення активності ферментів редокс-системи глутатіону.

2. Найбільш виражені зсуви з боку системи глутатіону встановлені при тяжкому перебігу НП, а в групі хворих із середньотяжким перебігом пневмонії — при наявності сполученої хронічної патології печінки у вигляді СП. Максимальні порушення показників системи глутатіону були виявлені у хворих з тяжким перебігом НП, сполученої зі СП: у цій підгрупі пацієнтів кратність зниження вмісту ВГ у СК складала 2,17 разу відносно норми (P<0,001), збільшення вмісту ОГ у СК досягало 4,44 разу відносно нормальних значень даного показника (P<0,001), зменшення коефіцієнта співвідношення цих фракцій глутатіону (ВГ/ОГ) скла-

дало 9,62 разу стосовно норми (P<0,001), а також зниження активності ферментів системи глутатіону в гомогенаті еритроцитів відносно норми ГП в 1,43 разу (P<0,001), ГР — в 1,79 разу (P<0,001) та ГТ — в 1,61 разу (P<0,001). Це свідчить про значні розлади функціональних спроможностей системи глутатіону та суттєве зменшення антиоксидантних властивостей крові хворих на НП, особливо при тяжкому перебігу пневмонії та наявності в якості несприятливого фактора сполученої хронічної патології печінки у вигляді СП.

3. У періоді реконвалесценції після завершення основного курсу лікування НП у хворих із середньотяжким перебігом захворювання відмічається відновлення деяких показників системи глутатіону, зокрема підвищення до верхньої межі норми рівня ВГ та зниження вмісту ОГ у СК, підвищення функціональної активності ферментативної ланки редокс-системи глутатіону за рахунок збільшення активності ГП, ГР та ГТ. Проте в усіх обстежених підгрупах хворих з тяжким перебігом НП та особливо наявністю в якості несприятливого фактора сполученої хронічної патології печінки у вигляді СП зберігалися чітко виражені зсуви вивчених показників системи глутатіону.

4. При проведенні диспансерного обстеження хворих на НП через 20-30 діб після їхньої виписки зі стаціонару було встановлено, що у більшості хворих, які мали тяжкий перебіг НП, зберігаються порушення функціональних можливостей системи глутатіону за рахунок зменшення рівня ВГ та підвищення вмісту ОГ у СК, зменшення коефіцієнта співвідношення цих фракцій глутатіону (ВГ/ОГ), зниження функціональної активності специфічних ферментів системи глутатіону, ГП, ГР та ГТ, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ. Максимальне порушення функціональних можливостей системи глутатіону залишалося в цей період дослідження в підгрупі хворих, які перенесли тяжку форму НП та мають при цьому в якості несприятливого фактору сполучену хронічну патологію печінки у вигляді СП. У цій підгрупі хворих у періоді диспансерного обстеження рівень ВГ у СК залишався в середньому в 1,28 разу (P=0,05) нижче, а вміст ОГ — в 1,75 разу (P<0,01) вище референтної норми, коефіцієнт ВГ/ОГ — в 2,24 разу нижче норми (P<0,01), а активність специфічних ферментів системи глутатіону, зокрема ГП, ГР та ГТ, відповідно в 1,18 (P<0,05), 1,24 (P<0,05) та 1,18 (P<0,05) разу нижче норми. Ці дані свідчать про збереження у хворих, що перенесли тяжку форму НП, а також у пацієнтів із супутньою хронічною патологією печінки, зокрема СП, суттєвих зсувів функціональних можливостей системи глутатіону, а саме зменшення антиоксидантних властивостей крові.

5. Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати доцільним у подальшому вивчити ефективність застосування метаболічно активних препаратів, які володіють антиоксидантною дією, з метою корекції порушень функціональних можливостей системи глутатіону в комплексному лікуванні та медичній реабілітації хворих на НП, сполучену зі СП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Великая О.В. Состояние защитных функций легких у больных пневмонией с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В / О.В.Великая, В.М.Провоторов // Клин. мед. — 2007. — №10. — С.34-37.
2. Владимиров В.Г. Синдромы взаимного отягощения как важная особенность комбинированных поражений / В.Г.Владимиров // Военно-медицинский журнал. — 1993. — №4. — С.48-50.
3. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А.Крылов // Клиническая медицина. — 2000. — №1. — С.56-58.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю.Мальцев, Н.В.Тышко // Гигиена и санитария. — 2002. — №2. — С. 69-72.
6. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф.Мещишен // Применение ферментов в медицине: Матер. докл. научной конференции. — Симферополь, 1987. — С. 135-136.
7. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: Метод. рекомендації // Наказ МОЗ Україні №128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». — К.: Велес, 2007. — С. 105-146.
8. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001 та 2006 рр. / Під ред. Ю.І.Фещенко. — К., 2007. — 46 с.
9. Разумний Р.В. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену зі стеатозом печінки / Р.В.Разумний // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Т.13, №3. — С.77-82.
10. Разумний Р.В. Рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на НП, сполучену зі СП, в динаміці загальноприйнятого лікування / Р.В.Разумний / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. — Київ — Луганськ — Харків, 2009. — Вип.6 (93). — С. 178-189.
11. Разумний Р.В. Стан ліпопероксидації у хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену зі стеатозом

печінки / Р.В.Разумний // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2008. — Т.3, №2. — С.75-81.
12. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / Под ред. Л.Л.Громашевской. — К.: МЗ Украины, 1990 — 64 с.
13. Biswas S.K. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione / S.K.Biswas, I.Rahman // Mol. Aspects. Med. — 2009. — Vol. 30. — №1-2. — P.60-76.
14. Carbonara S. Community-acquired pneumonia / S. Carbonara, L.Monno, B.Longo, G.Angarano // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2009. — Vol. 15. — №3. — P. 261-273.
15. Laskaj R. Gamma-glutamyltransferase activity and total antioxidant status in serum and platelets of patients with community-acquired pneumonia / R.Laskaj, S.Dodig, I.Cepelak, I.Kuzman // Arch. Med. Res. — 2007. — Vol. 38. — №4. — P. 424-431.
16. Machado M.V. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet / M.V.Machado, P.Ravasco, L.Jesus, P.Marques-Vidal, C.R.Oliveira, T.Proença, I.Baldeiras, M.E.Camilo, H.Cortez-Pinto // Scand. J. Gastroenterol. — 2008. — Vol.43. — №1. — P.95-102.
17. Mantena S.K. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol- and obesity-induced fatty liver diseases / S.K.Mantena, A.L.King, K.K.Andringa, H.B.Eccleston, S.M.Bailey // Free. Radic. Biol. Med. — 2008. — Vol. 44. — №7. — P. 1259-1272.
18. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease: Disease and comorbidity — effects on quality of life / G.Marchesini, G.Bianchi // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 6. — №9. — P. 504-506.
19. McCabe C. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules / C.McCabe, C.Kirchner, H.Zhang, J.Daley, D.N.Fisman // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — №16. — P.1462-1464.
20. Mitsuyoshi H. Role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis / H.Mitsuyoshi, Y.Itoh, T.Okanoue // Nippon. Rinsho. — 2006. — Vol.64. — №6. — P.1077-1082.
21. Park H.S. Impact of oxidative stress on lung diseases / H.S.Park, S.R.Kim, Y.C.Lee // Respirology. — 2009. — Vol. 14. — №1. — P. 27-38.
22. Quinton L.J. Mechanisms of the hepatic acute-phase response during bacterial pneumonia / L.J.Quinton, M.R.Jones, B.E.Robson, J.P.Mizgerd // Infect. Immun. — 2009. –Vol. 77. — №6. — P. 2417-2426.
23. Restrepo M.I. Severe community-acquired pneumonia / M.I.Restrepo, A.Anzueto // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 2009. — Vol. 23. — №3. — P. 503-520.
24. Shifflet A. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview / A.Shifflet, G.Y.Wu // J. Formos. Med. Assoc. — 2009. — Vol. 108. — №1. — P. 4-12.
25. Valko M. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M.Valko, D.Leibfritz, J.Moncol, M.T.Cronin, M.Mazur, J.Telser // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 39. — №1. — P. 44-84.
26. Woodhead M. European vision of community-acquired pneumonia / M.Woodhead // Semin. Respir. Crit. Care. Med. — 2009. — Vol. 30. — №2. — P. 136-145.

Р.В.Разумный. Состояние системы глутатиона у больных с негоспитальной пневмонией, сочетанной со стеатозом печени. Луганск, Украина.

Ключевые слова: *негоспитальная пневмония, стеатоз печени, система глутатиона.*

В статье проанализировано состояние системы глутатиона у больных с негоспитальной пневмонией, сочетанной со стеатозом печени. В остром периоде негоспитальной пневмонии наиболее выраженные расстройства функциональных возможностей системы глутатиона были выявлены у больных с тяжелым течением пневмонии и наличием в качестве неблагоприятного фактора сочетанной хронической патологии печени в виде стеатоза печени. У больных, перенесших тяжелое течение негоспитальной пневмонии и особенно сочетанной со стеатозом печени, после завершения основного курса лечения пневмонии и в периоде диспансерного обследования сохранялись четко выраженные сдвиги содержания отдельных фракций глутатиона, соотношения между ними, а также нарушение активности специфических ферментов системы глутатиона.

R.V.Razumnyy. The indexes of the glutathione system among patients with community-acquired pneumonia in combination with hepatic steatosis. Lugansk, Ukraine.

Key words: *community-acquired pneumonia, hepatic steatosis, glutathione system.*

The article analyzed the state of the glutathione system among the patients with community-acquired pneumonia in combination with hepatic steatosis. In the acute period of community-acquired pneumonia most expressed frustration of functionality of the glutathione system were found in patients with severe pneumonia and the presence of a negative factor associated with chronic liver disease in particular hepatic steatosis. After the main course of treatment of pneumonia and during the dispensary period expressed violations of basic fractions of glutathione were found, the relationship between these fractions, as well as violation of activity of specific enzymes of glutathione system were saved among patients with severe community-acquired pneumonia and particularly in combination with hepatic steatosis.

Надійшла до редакції 14.11.2009 р.