

© Л. А. Вишнякова, 1993

УДК 616.2-022:579.862

Л. А. Вишнякова

РОЛЬ ПНЕВМОКОККА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург

THE ROLE OF PNEUMOCOCCUS AND ITS INFECTION IN ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ACUTE AND CHRONIC PULMONARY DISEASES

L. A. Vishnakova

Summary

The important role of pneumococcus and its infection in etiology and pathogenesis of pulmonary diseases is coupled with its wide dissemination, with its great tropism to cells of the respiratory mucus lamina, with the presence of great number of various pathogenic factors, with its variability and adaptability, that is the reason of the pneumococcus specy survival.

Pneumococcal persistence in the bronchial tree in patients with chronic bronchitis, the stability of its concentration, and the high level of the pneumococcal immunity in exacerbation phase as well as in clinic remission in coupling with other data of laboratory methods allow to conclude about the feature of the pneumococcus infection currence.

Резюме

Ведущая роль пневмококка в этиологии и патогенезе заболеваний органов дыхания связана с широким распространением пневмококковой инфекции, очень высоким тропизмом к клеткам слизистой дыхательных путей, с наличием большого количества различных факторов патогенности, с пластичностью и изменчивостью этих бактерий, что обуславливает сохранение пневмококка как вида.

Персистенция пневмококка в бронхиальном дереве больных ХБ, стабильность высокой его концентрации и высокого уровня антипневмококкового иммунитета как в фазе обострения, так и в период клинической ремиссии в сочетании с данными других лабораторных методов исследования дают возможность сделать заключение о течении хронической пневмококковой инфекции.

Пневмококк является ведущим этиологическим фактором острых и хронических заболеваний органов дыхательной системы. Чем шире используются микробиологические и иммунологические методы диагностики и чем больше накапливается данных о роли других потенциальных патогенов, тем больше увеличивается убежденность в правильности понимания значения пневмококка и пневмококковой инфекции. Ведущая роль пневмококка в этиологии и патогенезе заболеваний органов дыхательной системы связана с его широким распространением [2], очень высоким тропизмом к клеткам слизистой дыхательных путей, с наличием большого количества различных факторов патогенности, с пластичностью и изменчивостью этих бактерий, что обуславливает сохранение пневмококка как вида.

Роли пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии острых бронхолегочных заболеваний посвящено много работ отечественных и зарубежных авторов, большое внимание этой проблеме постоянно уделяется в лаборатории микробиологии нашего института. Наименее изученными остаются различные стороны патогенеза пневмококковой инфекции, особенно в течении хронических заболеваний. Возникновение и течение пневмококковой инфекции обусловлены величиной заражающей дозы и активностью различных факторов патогенности пневмококка-возбудителя, а также зависят от уровня защиты микроорганизма, главным образом от активности специфических антител, комплемента и фагоцитов [13]. Факторы патогенности пневмококка обладают способностью преодолевать специфические и неспе-

цифические механизмы защиты, функцией проникновения и повреждающим действием. Необходимо подчеркнуть, что повреждающий эффект этих бактерий в течение инфекционного процесса складывается из патогенного действия различных ферментативных факторов патогенности пневмококка и многочисленных флогогенов полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ): лизосомальных гидролаз, активных форм кислорода, продуктов окисления арахидоновой кислоты, фосфолипидов биомембран и т. д. Представляет большой интерес наличие у пневмококка разнонаправленных ферментных систем: нейраминидазы и альдолазы, разрушающей сиаловые кислоты, отщепленные первой, эластазы и двух антиэластаз, пневмолизина и его ингибитора и др., что обуславливает многогранность и пластичность патогенных свойств этих бактерий. Эти антиферментные системы на определенном этапе инфекционного процесса, снижая вирулентность возбудителя, способствуют уменьшению активности воспаления и сохранению пневмококка в очаге поражения, а персистенция этих бактерий способствует рецидивирующему и хроническому течению заболеваний.

При изучении факторов патогенности штаммов пневмококка — возбудителя различных острых и хронических заболеваний нами установлено, что культуры этих бактерий, выделенные в острой фазе пневмококковой инфекции, вне зависимости от ее локализации характеризуются высокой вирулентностью для мышей и сильной ферментативной активностью различных факторов патогенности. В период клинической ремиссии хронических или при затяжном течении острых заболеваний инфекционный воспалительный процесс поддерживают культуры пневмококка, обладающие преимущественно низкой вирулентностью и слабой нейраминидазной и альдолазно-протеазной активностью [3, 4].

Продолжается изучение острых респираторных заболеваний (ОРЗ), острого бронхита (ОБ) и острой пневмонии (ОП). В процессе изучения пневмококковой ОП нам удалось создать модель острого респираторного дистресс-синдрома и совместно с сотрудниками других подразделений института изучить некоторые стороны его патогенеза, а также гистологическую и электронно-микроскопическую картину возникающих повреждений тканей и органов. Установлено, что интактные клетки пневмококка и продукты их инактивации и дезинтеграции ультразвуком обладают токсическим действием, а наиболее высокий уровень токсемии наблюдался после интратрахеального заражения данными бактериями [7]. Введение в дыхательные пути интактных культур пневмококка вызывало уже в первые 5 минут после заражения развитие бактериемии и токсемии и дальнейшее их нарастание, что приводило к повреждению эндотелия, повышению проницаемости капилляров и вызывало развитие токсического отека легких до появления первых очагов ОП.

Многолетнее изучение этиологии и патогенеза хронического бронхита (ХБ) и биологических свойств пневмококка позволило нам сформулировать новое представление о роли пневмококковой инфекции при данной хронической форме неспецифических заболеваний легких. Результаты длительного динамического микробиологического обследования показали, что в фазе обострения ХБ практически у всех больных (94,7 %) в бронхиальном содержимом был обнаружен пневмококк со средней геометрической концентрацией его равной 10^7 микробных клеток в 1 мл (м. к./мл) [12]. Эти культуры характеризовались высокой вирулентностью и активностью ферментативных факторов патогенности. Антипневмококковые антитела были выявлены у всех больных, причем в начальной фазе обострения установлено более чем двухкратное преобладание местного иммунитета (секреторных иммуноглобулинов А — SIgA-антител). По мере уменьшения активности воспаления наблюдалось 5-кратное падение местного иммунитета при незначительном снижении системного. Подобная динамика антипневмококковых SIgA-антител наблюдалась нами у больных ОБ, в первые дни которого местный иммунитет в 2,5 раза превышал системный [1]. Таким образом, при ОБ и в фазе обострения ХБ наблюдались подобные уровни обсеменения бронхиального дерева и динамика местного и системного иммунитета, что в сочетании с клинико-микробиологическими и клинико-иммунологическими сопоставлениями дает возможность судить о течении острой пневмококковой инфекции при обострении ХБ.

В фазе клинической ремиссии ХБ пневмококк был обнаружен у 76,2 % больных, а средняя геометрическая концентрация его была по-прежнему такой же высокой (10^7 м. к./мл), т. е. превышала условно-диагностический уровень. Однако выделенные культуры этих бактерий характеризовались преимущественно низкой вирулентностью и слабой ферментативной активностью факторов патогенности. Почти у всех больных (93 %) был установлен напряженный системный антипневмококковый иммунитет при очень низком уровне местного.

Персистенция пневмококка в бронхиальном дереве больных ХБ и стабильность высокой концентрации его как в фазе обострения, так и в период клинической ремиссии этого заболевания в сочетании с высоким уровнем антипневмококкового иммунитета и данными других лабораторных методов исследования дает возможность сделать заключение о течении хронической пневмококковой инфекции.

Несмотря на частое использование понятия «хронические инфекции», условия формирования и патогенез их изучены крайне мало. В литературе нет данных о хронической пневмококковой инфекции, но, согласно литературным данным, для патологии органов дыхательной системы наиболее характерно хроническое экссудативно-деструк-

тивное воспаление (ЭДВ) [8]. Развитию его способствуют генетическая предрасположенность, антропогенное загрязнение окружающей среды, активное и пассивное курение, несвоевременная диагностика острых респираторных инфекций и неадекватность их лечения. Различные поллютанты вызывают раздражение и разрушение клеток и желез слизистой оболочки бронхиального дерева, а также увеличение количества секрета и часто изменение его реологических свойств, тем самым способствуя возникновению острого воспаления, длительному его течению и развитию хронического инфекционного воспалительного процесса. В основе патогенеза хронического ЭДВ лежат главным образом различные дефекты ПЯЛ, нарушение кооперации этих фагоцитов с Т- и В-лимфоцитами и т. д. [8]. При изучении иммунологического статуса больных ХБ установлено снижение миграции нейтрофилов [11], фагоцитарной активности этих клеток и моноцитов как в фазе обострения, так и в период ремиссии [9].

Возникновению и прогрессирующему течению хронической пневмококковой инфекции способствуют появление и усиление аллергических реакций вследствие накопления специфических IgE-антител и иммунных комплексов. Большую роль в хронизации воспалительного процесса играют пластичность и изменчивость пневмококка. Так, например, под влиянием лечения и длительной вегетации в условиях напряженного антипневмококкового иммунитета возникают дефекты или даже почти полная утрата капсульного вещества пневмококком-возбудителем, а также снижение активности ферментативных факторов патогенности и хемотаксических свойств этих бактерий. Это позволяет пневмококку длительно персистировать в иммунном организме и преодолевать специфические и неспецифические механизмы защиты. При дальнейшем углублении изменчивости пневмококка наблюдается уменьшение активности или даже утрата аутолизина R-формами этих бактерий. Этот фермент опосредует бактерицидный эффект антибиотиков пенициллинового ряда и некоторых других, что обеспечивает персистенцию этих бактерий в процессе антибиотикотерапии.

Волнообразное течение ХБ с периодическими обострениями воспалительного процесса в бронхиальном дереве обуславливает поддержание и прогрессирование хронического ЭДВ. Активация хронической пневмококковой инфекции связана или с экзогенным инфицированием новым, более вирулентным штаммом этих бактерий, обладающим иной антигенной структурой полисахаридной капсулы, или с резким усилением вирулентности возбудителя текущего воспаления под влиянием остро возникающего снижения защитных механизмов организма больного, например при ОРВИ, резком охлаждении, стрессе и т. д. Конечно, ведущим триггером обострения ХБ являются острые респираторные вирусные инфек-

ции [10], обуславливающие резкое снижение иммунологической реактивности и нарушение равновесия между пневмококком-возбудителем и защитными механизмами организма больных, характерного для фазы ремиссии этого заболевания. Согласно современному представлению о природе ОРЗ, течение этих заболеваний вызвано преимущественно ассоциациями острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций, причем у взрослых последние почти исключительно пневмококковой этиологии [6]. Поэтому возможно одновременное инфицирование больных ХБ респираторными вирусами и пневмококком.

Как показано нами в эксперименте, очень кратковременная (18—20 часов) вегетация пневмококка в чувствительном организме (белые мыши) приводит к нарастанию вирулентности в среднем в 1000 раз и к 2—5-кратному увеличению активности ферментативных факторов патогенности. Усиление активности ряда факторов патогенности делает популяцию микроорганизмов более агрессивной, способной преодолевать специфические и неспецифические механизмы защиты организма больного и вызывать развитие острого воспаления, т. е. обострения ХБ. В этот период больные наиболее контагиозны. Таким образом, при хроническом бронхите возможны экзо- и эндогенные механизмы активации хронического ЭДВ.

Имеющиеся в литературе данные о патогенезе хронического ЭДВ дают возможность понять некоторые особенности патогенеза и клинической картины ХБ. Так, в острой фазе ХБ наблюдается различной степени активности острое гнойное воспаление, которое требует активной антибактериальной терапии.

При обострении ХБ, особенно обструктивного, в результате более глубокого нарушения клиренса в бронхиальном дереве значительно увеличивается концентрация пневмококка, гемофильных палочек и других бактерий. В настоящее время хорошо известно, что микроорганизмы, обычно обнаруживаемые в бронхиальном содержимом, и продукты их метаболизма и разрушения, особенно пептидогликаны, вызывают освобождение тучными клетками и базофилами гистамина и других медиаторов, что может способствовать усилению обструкции [5, 14].

Длительное сочетанное действие ферментативных факторов патогенности пневмококка (эластазы, нейраминидазы, гиалуронидазы и других протеаз) с лизосомальными гидролазами ПЯЛ вызывает разрушение соединительнотканной стромы легких. Кроме того, деструктивные процессы в легких могут быть вызваны как содержащими активный кислород микробицидными компонентами ПЯЛ, так и цитолитическим токсином пневмококка — пневмолизином. В этих условиях скопление в слизистой и подслизистой оболочках бронхов макрофагов и Т-лимфоцитов способствует фиброгенезу в зоне воспаления, что вызывает развитие пневмосклероза и эмфиземы легких, ко-

торым в последние годы уделяется большое значение в патогенезе ХОБ. В фазе обострения ХБ резко увеличивается активность всех ферментативных факторов патогенности пневмококка, а также количество и активность ПЯЛ, сочетанное патогенное действие которых вызывает развитие значительных функциональных и цитоморфологических нарушений легких и способствует прогрессированию болезни. Поэтому при ХБ большое значение имеет противорецидивная терапия.

Таким образом, литературные данные о патогенезе хронического ЭДВ и накопленные нами результаты клинико-микробиологических и клинико-иммунологических сопоставлений и изучения различных факторов патогенности пневмококка дают возможность заключить, что в основе патогенеза хронического бронхита лежит хроническая пневмококковая инфекция, поражающая различные клетки и ткани бронхиального дерева и легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Н. А., Вишнякова Л. А., Полушкина А. Ф. и др. Этиология острого бронхита у взрослых // Журн. микробиол.— 1986.— № 5.— С. 3—7.
2. Вишнякова Л. А., Фаустова М. Е., Сологуб Т. С., Резцова Ю. В. Некоторые вопросы эпидемиологии пневмококковой инфекции // Там же.— 1988.— № 8.— С. 64—68.
3. Вишнякова Л. А., Резцова Ю. В. Нейраминидазная активность штаммов *Streptococcus pneumoniae* // Там же.— 1990.— № 2.— С. 108—109.
4. Вишнякова Л. А., Резцова Ю. В. Альдолазно-протеазная

- активность *Streptococcus pneumoniae* // Там же.— № 3.— С. 112—114.
5. Вишнякова Л. А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1990.— № 11.— С. 199—206.
6. Вишнякова Л. А., Фаустова М. Е. Современное представление о смешанной вирусной и бактериальной природе острых респираторных заболеваний // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Материалы.— Челябинск, 1991.— С. 125.
7. Костенец Е. Ю. Роль токсемии в генезе респираторного дистресс-синдрома при острой пневмонии в эксперименте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1992.
8. Маянский Д. Н. Патогенетические принципы диагностики хронического воспаления // Вестн. АМН СССР.— 1991.— № 3.— С. 50—55.
9. Походзей И. В., Суховская О. А., Куликов В. Д. Иммунологическая реактивность больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер. арх.— 1988.— № 3.— С. 38—42.
10. Пугов Н. В., Александрова Н. И., Вишнякова Л. А., Яковлева Н. В. Об этиологии и патогенезе инфекционно-воспалительного процесса в бронхах при хроническом бронхите // Там же.— 1991.— № 3.— С. 44—48.
11. Сидерова Л. Д., Маянский Д. Н., Кузнецов П. О., Рассанов С. П. Реактивность фагоцитов крови у больных хроническим бронхитом // Там же.— 1988.— № 3.— С. 48—52.
12. Сологуб Т. С. Роль пневмококковой инфекции при воспалительных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1990.
13. Johnston R. B. Pathogenesis of pneumococcal pneumonia // Rev. Infect. Dis.— 1991.— Vol. 13, Suppl. 6.— P. 509—517.
14. Norn S. P., Stahl S., Jensen C. et al. Histamine release induced by bacteria. A new mechanism in asthma // Agents Actions.— 1987.— Vol. 20, N 1/2.— P. 29—34.

Поступила 18.01.93.

© ЗУБКОВ М. Н.

УДК 616.2-022:579.862

М. Н. Зубков (Москва)

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Л. А. ВИШНЯКОВОЙ «РОЛЬ ПНЕВМОКОККА И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ»

Значение пневмококка в возникновении воспалительных заболеваний органов дыхания бесспорно, однако мнения исследователей о его удельном весе при бронхолегочных инфекциях неоднозначны. В какой-то мере это объясняется определенным пристрастием отдельных ученых к наиболее важным, с их точки зрения, возбудителям (примером может служить повышенный интерес к энтеробактериям в 60-х годах, до настоящего времени — к неспорообразующим анаэробам) и различиями в подходах к проведению микробиологической диагностики неспецифических заболеваний легких, в результате чего часть инфекционных агентов нередко ускользает из поля зрения. И в том, и в другом случае возникает вероятность недооценки роли отдельных микробных факторов в этиологии инфекционного процесса.

По нашим данным, частота выделения пневмо-

кокка в диагностических титрах у больных неспецифическими заболеваниями легких действительно высока и достигает при пневмониях в разных возрастных группах 75—85 %, что в 30—60 % случаев коррелирует с высоким уровнем специфических антител на 2—5-й неделях заболевания и у 17 и 53 % больных (соответственно моложе и старше 60 лет) с пневмококковой антигенемией в ранние сроки болезни. При этом пневмококковая моноинфекция отмечается лишь у 28 % больных старше 60 лет и в 1,5 раза чаще (42 %) у лиц более молодого возраста. Пневмококк в ассоциации с другими видами условно-патогенных бактерий, напротив, чаще выявляются у больных пожилого и старческого возраста (в 54 % случаев), нежели у пациентов моложе 60 лет (в 40 % случаев; $p < 0,05$) [1].

Заслуживает внимания достаточно высокий