

достаточной достоверностью выявить лиц с начальными формами хронического обструктивного заболевания легких.

4. Разделение хронического обструктивного бронхита и эмфиземы как нозологических форм некорректно, поскольку эмфизема является морфологическим феноменом, органически присущим обструктивному бронхиту и в первую очередь определяет свойственные ему прогрессирующие необратимые нарушения функции легких.

5. Респираторные вирусы, наряду с пневмотропными бактериями, играют чрезвычайно большую роль в течении инфекционного процесса при хроническом бронхите. Это определяется их высокой контагиозностью, выраженными иммуносупрессивными свойствами, а также возможностью персистенции.

6. Хроническому обструктивному бронхиту свойственны качественно более тяжелые и стойкие нарушения иммунологической реактивности, что может иметь отношение к объяснению происхождения прогрессирующей эмфиземы, отличающейся именно эту форму бронхита.

В заключение следует подчеркнуть, что изложенные выше факты и полемические соображения отнюдь не претендуют на роль истины в последней инстанции, а являются скорее информацией к размышлению над чрезвычайно важной, но пока не решенной проблемой хронических обструктивных заболеваний легких.

Поступила 12.01.91

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1991

УДК 616.24-002-022.7:579.861-053.87-092:612.017.1

В. Е. Ноников, М. Н. Зубков, Е. Н. Гугуцидзе (Москва)

ПНЕВМОКОККОВАЯ ПНЕВМОНИЯ У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ: ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

Пневмококки являются общепризнанными и наиболее частыми возбудителями острых пневмоний (ОП). Их удельный вес в этиологической структуре ОП у лиц пожилого и старческого возраста достигает 70—80 % [1, 3, 4, 7]. Заболеваемость пневмококковой ОП в США среди всего населения страны составляет 1,5 %, а среди лиц старше 60 лет — 10—15 % [6]. Пневмококки как возбудители ОП в пожилом возрасте отличаются особой агрессивностью и у 15—30 % заболевших вызывают пневмококковый сепсис [8, 9] с летальным исходом у 30—65 % больных [5].

В иммунологическом аспекте развитие ОП является следствием несостоятельности механизмов местной защиты, а высокая частота генерализации инфекции при ОП в геронтологической практике определяет интерес к изучению специфического гуморального иммунитета [2].

Исследования проводили в специализированном отделении пульмонологии в г. Москве в 1984—1988 гг. Обследовано 343 больных ОП, из них: 217 лиц в возрасте 60 лет и старше, 126 пациентов в возрасте 20—59 лет (группа сравнения). Этиология ОП была установлена у всех больных по

программе, включающей сочетанное использование бактериологического (посев мокроты с количественной оценкой выделенной микрофлоры) и серологических (обнаружение бактериальных антигенов и специфических антител в сыворотке крови) методов.

Гуморальный иммунитет оценивали путем определения концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови по Манчини и на основе выявления пневмококковых антител методом встречного иммуноэлектрофореза с установлением их титров в реакциях связывания комплемента и непрямой иммунофлюоресценции по общепринятым методикам. В качестве диагностикумов использовали нативные и разрушенные ультразвуком музейные штаммы пневмококка 1, 2 и 3 сероваров и клинические изоляты, выделенные из мокроты больных. Для обнаружения пневмококковой антигенемии методом встречного иммуноэлектрофореза применяли диагностические антисыворотки фирмы Difco (США).

Результаты иммунологических исследований были внесены в банк данных ЭВМ и обработаны с помощью пакета прикладных программ для науч-

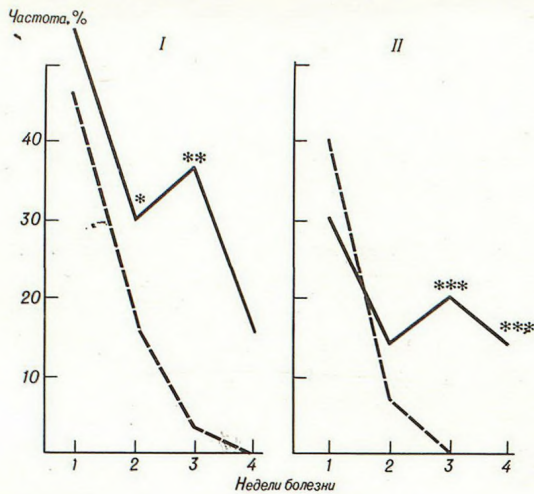


Рис. 1. Частота пневмококковой антигенемии.

По оси абсцисс здесь и на рис. 2—5 — недели болезни; по оси ординат — частота пневмококковой антигенемии (в %). I — пневмококковая ОП, II — ОП, вызванная пневмококком в составе ассоциации возбудителей. Сплошная линия — лица старше 60 лет, пунктирная линия — лица моложе 59 лет. Звездочками обозначена достоверность различия: одна — $p=0,05$, две — $p=0,01$, три — $p=0,001$.

ных медицинских исследований, разработанного в Калифорнийском университете (США).

Из общего числа обследованных больных пневмококки в качестве этиологического агента ОП фигурировали у 178 пациентов старше 60 лет и у 103 больных в группе сравнения, т. е. с одинаковой частотой — 82 %. При этом пневмококковая моноинфекция отмечалась у 28 % больных старше 60 лет и в 1,5 раза чаще (42 %) в группе сравнения ($p>0,05$). Пневмококки в составе ассоциации возбудителей, напротив, чаще выявлялись у больных пожилого и старческого возраста (в 54 % случаев), нежели у пациентов моложе 60 лет (в 40 % случаев; $p>0,05$).

Пневмококковая моноинфекция вызывала доле-вые и многодолевые ОП у 5 % пожилых больных и у 3 % больных молодого и среднего возраста, а очаговые ОП соответственно у 30 % и 48 % больных. Ассоциации возбудителей с участием пневмококков явились причиной доле-вых и многодо-левых ОП у 11 % пожилых и у 6 % молодых пациентов, а очаговых ОП — у 54 % и 43 % боль-ных соответственно.

В иммунологическом аспекте антигенемия отра-жает недостаточность механизмов местной защи-ты; тенденцию к генерализации инфекционного процесса, стимулирует выработку специфических антител и одновременно приводит к их употребле-нию путем образования комплексов антиген + ан-титело.

Изучение частоты пневмококковой антигенемии в зависимости от сроков развития ОП, возраста больного и особенностей этиологии заболевания (монокультура или ассоциация возбудителей) по-казало, что чаще всего рассматриваемый фено-мен наблюдался на 1-й неделе болезни (рис. 1).

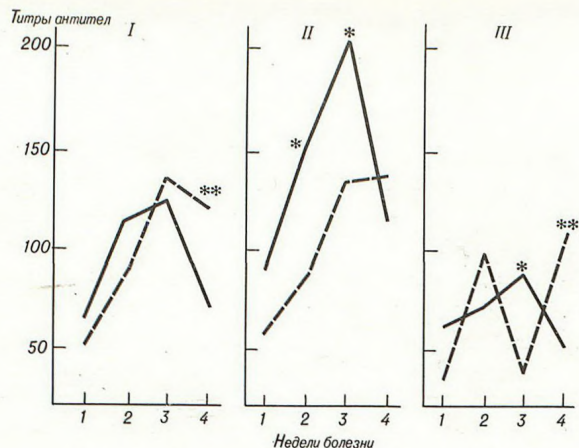


Рис. 2. Образование специфических антител к пневмококку при пневмококковой ОП.

По оси ординат здесь и на рис. 3, 4 — титры антител. I — все случаи ОП, II — ОП без антигенемии, III — ОП с антигенемией пневмококка. Сплошная линия — лица старше 60 лет, пунктирная линия — лица моложе 59 лет. Одна звездочка — $p=0,05$, две — $p=0,01$.

При пневмококковой моноинфекции антигенемия в течение 1-й недели заболевания выявлялась у 53 % больных пожилого и у 45 % лиц молодого и среднего возраста. У лиц старше 60 лет на 2-й неде-ле заболевания частота обнаружения антигенемии снижалась до 30 %, а на 3-й неделе болезни достигала 35 %. В этой возрастной группе даже в период выздоровления (на 4-й неделе от начала ОП) антигенные субстанции пневмококка в сыво-ротке крови определялись у 17 % обследованных. В группе сравнения отмечено быстрое сниже-ние частоты обнаружения антигенемии (до 17 % на 2-й неделе и до 2 % на 3-й неделе болезни), причем на 4-й неделе от начала заболевания фено-мен антигенемии не был обнаружен ни у одного больного.

При ОП, вызванных ассоциацией возбудителей с участием пневмококка, в течение 1-й недели за-болевания пневмококковая антигенемия обнару-живалась у 27 % лиц старше 60 лет и у 40 % боль-ных в группе сравнения. У лиц пожилого и стар-ческого возраста частота выявления этого феноме-на уменьшалась на 2-й неделе до 13 %, затем повышалась на 3-й неделе до 20 % и сохранялась на уровне 13 % на 4-й неделе от начала ОП. В мо-лодом и среднем возрасте уже на 2-й неделе заболевания частота пневмококковой антигенемии снижалась до 7 %, а на 3-й и 4-й неделях болезни антигенемия вообще не выявлялась.

Таким образом, можно считать установленным, что пневмококковая антигенемия наиболее часто встречается в острейшем периоде ОП на 1-й неде-ле болезни, а затем частота обнаружения этого феномена убывает. У лиц пожилого и старческого возраста антигенные субстанции пневмококка в сыворотке крови выявляются вплоть до 4-й недели заболевания, причем на 3-й неделе болезни частота обнаружения антигенемии несколько повышается.

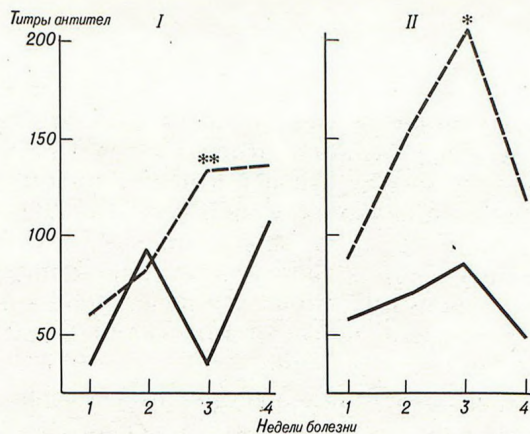


Рис. 3. Образование специфических антител к пневмококку в зависимости от антигенемии.

I — возраст 20—59 лет, II — возраст 60 лет и более. Сплошная линия — наличие антигенемии, пунктирная — отсутствие антигенемии. Одна звездочка — $p=0,05$, две — $p=0,01$.

В группе сравнения вероятность антигенемии снижается в несколько раз в течение первых двух недель от начала заболевания, на 3-й неделе ОП ее обнаружение крайне редко, а на 4-й неделе антигенные субстанции пневмококка в сыворотке крови у лиц молодого и среднего возраста не выявляются.

Обращает внимание, что вне зависимости от возраста больных ОП пневмококковая антигенемия чаще всего наблюдалась у лиц, отмечавших ознобы.

Изучение специфической сероконверсии при пневмококковой ОП (рис. 2) показало, что титры антител к пневмококку у лиц старше 60 лет на 1-й неделе болезни были незначительно выше, чем в группе сравнения, затем они нарастали и удваивались на 2—3-й неделях заболевания. Для 4-й недели болезни характерно снижение титров специфических антител до их уровней на 1-й неделе ОП. У лиц молодого и среднего возраста титры антител удваивались на 2-й неделе заболевания и достигали максимальных значений на 3-4-й неделях от начала ОП, а на 4-й неделе болезни концентрации пневмококковых антител в 1,5 раза превышали аналогичные показатели у лиц старше 60 лет.

Наличие или отсутствие пневмококковой антигенемии у больных ОП обуславливало различия в характере специфического гуморального иммунного ответа. Так, у лиц пожилого возраста, когда антигенные субстанции пневмококка в сыворотке крови не выявлялись, образование специфических антител шло быстрее и в более значимых титрах до 3-й недели заболевания, после чего содержание антител резко снижалось. У лиц молодого и среднего возраста в течение первых двух недель болезни титры пневмококковых антител нарастали медленнее, но на 4-й неделе они достигали максимальных значений (превышавших в 2 раза исходные уровни).

При пневмококковой антигенемии, сопровождавшей ОП, динамика специфического иммунного ответа претерпевала изменения. У лиц пожилого и старческого возраста нарастание титров антител к пневмококку происходило постепенно, а их значения были в 2 раза ниже, чем в отсутствие антигенемии. В группе сравнения отмечалось более быстрое по срокам увеличение концентраций антител при временном падении их уровней на 3-й неделе болезни.

Достоверность снижения титров специфических антител к пневмококку при пневмококковой антигенемии отражена на рис. 3, где в обеих возрастных группах представлены более высокие титры специфических антител при ОП, протекающих без антигенемии. Из приведенных данных следует, что ОП, сопровождающиеся пневмококковой антигенемией, имеют признаки дефицита специфических антител к возбудителю, вероятнее всего, за счет усиленного их потребления при образовании комплексов антиген + антитело. Иными словами, пневмококковая ОП с антигенемией характеризуется гуморальным иммунодефицитом опосредованно через связывание антигенами пневмококка специфических антител.

Представлялось вполне вероятным, что у больных ОП при пневмококковой моноинфекции гуморальный иммунный ответ в виде образования специфических антител должен быть более энергичным, по сравнению с ОП, обусловленными ассоциациями возбудителей с участием пневмококка. Это предположение подтверждается данными, представленными на рис. 4, где концентрации специфических антител к пневмококку у лиц пожилого и старческого возраста при моноинфекции оказались выше, а при смешанных инфекциях с участием пневмококка отмечалось существенное снижение титров антител на 3-й неделе болезни. Наблюдаемый относительный дефицит пневмококковых антител при ОП, вызванных несколькими агентами, вероятно, можно объяснить эффектом повышенного потребления иммуноглобулинов, расходуемых на иммунную защиту одновременно от нескольких видов возбудителей.

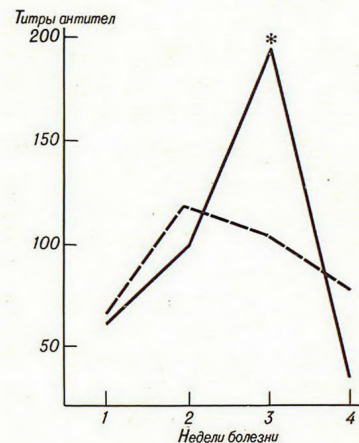


Рис. 4. Образование специфических антител к пневмококку у больных ОП в возрасте 60 лет и более.

Сплошная линия — пневмококковая ОП, пунктирная — ОП, вызванная пневмококком в составе ассоциации возбудителей. Одна звездочка — $p=0,03$.

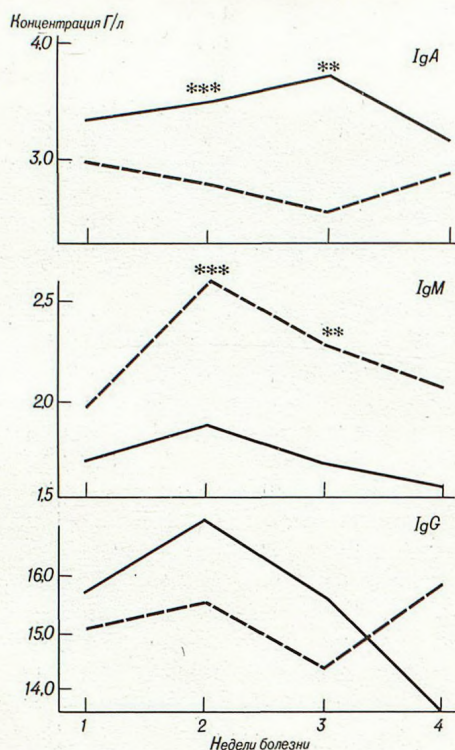


Рис. 5. Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови больных ОП.

По оси ординат — концентрация иммуноглобулинов (в г/л). Сплошная линия — лица старше 60 лет, пунктирная — лица моложе 59 лет. Одна звездочка — $p=0,05$, две — $p=0,01$, три — $p=0,001$.

Из приведенных выше данных следует, что максимальный риск относительного дефицита специфических антител у лиц старше 60 лет возникает при ОП, вызванных ассоциациями возбудителей, в сочетании с антигенемией.

Различия в специфическом гуморальном иммунном ответе у больных ОП пожилого и старческого возраста определили интерес к сравнительному изучению концентраций сывороточных иммуноглобулинов различных классов в разные периоды болезни.

Представленные на рис. 5 результаты свидетельствуют, что первичный иммунный ответ, проявляющийся продукцией IgM, был значительно более выражен при ОП у лиц молодого и среднего возраста. Принципиально различались в сравниваемых группах больных концентрации IgA во все периоды болезни. Так, у лиц старше 60 лет концентрации IgA нарастают до 3-й недели ОП, а затем снижались до исходного уровня. В группе сравнения, напротив, уровни IgA снижались от начала до 3-й недели заболевания, но затем отмечалось их нарастание.

Концентрации IgM в сыворотках крови больных ОП были выше во все сроки болезни у лиц молодого и среднего возраста и достоверно ($p>0,05$ — $0,001$) отличались от соответствующих показателей у лиц старше 60 лет в первые три недели болезни. Наибольшее нарастание IgM в сыворотке

крови молодых пациентов (с 2,0 до 2,6 г/л) отмечалось в период от 1-й до 2-й недели заболевания.

Содержание IgG в сыворотке крови было выше у больных старше 60 лет, а увеличение концентраций иммуноглобулинов этого класса отмечалось в интервале между 1-й и 2-й неделями болезни с последующим снижением на 3-й неделе ОП. У лиц молодого и среднего возраста на 3-й неделе заболевания наблюдалось кратковременное снижение уровней IgG, но на 4-й неделе ОП концентрации нарастают, достигая максимальных для этой группы больных значений.

Более высокие концентрации IgG в сыворотках крови больных пожилого и старческого возраста, вероятно, объясняются тем, что эпизод ОП для них нередко означает повторную встречу с возбудителем и преимущественное образование антител идет по типу вторичного иммунного ответа. В то же время можно допустить, что в условиях относительного дефицита IgM и продолжающегося антигенного раздражения защитная реакция является более универсальной (продуцируются иммуноглобулины всех трех классов). Вероятно, поэтому динамика продукции сывороточного IgA у больных пожилого и старческого возраста разительно отличается от таковой в группе сравнения. Гиперпродукция IgA у лиц старше 60 лет, наряду с возрастающей частотой его относительного дефицита, а также выявленные различия в концентрациях этого класса иммуноглобулинов у больных ОП в зависимости от наличия или отсутствия антигенемии ($p>0,05$) наводят на мысль о потреблении сывороточного IgA и выполнении им сходной с секреторным IgA функции, а именно — блокирования адгезивных свойств бактерий, но уже в кровяном русле, что особенно важно при бактериемическом течении ОП, столь характерном для пожилого возраста. Косвенным подтверждением этого предположения служат различия в образовании специфических антител к пневмококку в разных возрастных группах при ОП, протекающих с антигенемией (бактериемией).

Таким образом, проведенное исследование позволило установить определенные особенности специфического гуморального иммунного ответа при пневмококковой ОП у лиц старше 60 лет. Первая неделя ОП характеризуется высокой агрессивностью пневмококковой инфекции, что сопровождается максимальной (до 53 %) частотой антигенемии возбудителя. В последующие сроки от начала заболевания частота антигенемии у больных молодого и среднего возраста быстро снижается, в то время как для пожилых пациентов характерна повторная волна пневмококковой антигенемии на 3-й неделе болезни.

В начальный период (1-я неделя) ОП гуморальный иммунитет неадекватно низок по сравнению с активностью инфекционного процесса, что выражается минимальными титрами специфических антител к пневмококку в сыворотках крови больных. Поэтому при лечении пневмонии в эти сроки

наиболее существенны адекватная антибактериальная химиотерапия и заместительная иммунотерапия, заключающаяся во введении специфических донорских антител в виде различных иммуноглобулинов и плазмы крови.

У лиц старше 60 лет при ОП отмечается преимущественно вторичный иммунный ответ. Сероконверсия у них возрастает в течение первых трех недель болезни, а на 4-й неделе ОП титры антител к пневмококку обычно снижаются до исходных уровней. Специфические антитела к пневмококку достигают наибольших значений при пневмококковой пневмонии, не сопровождающейся антигенемией. Напротив, титры специфических антител достоверно ниже при пневмококковой антигенемии и при ОП, вызванных ассоциациями возбудителей с участием пневмококка. Это можно объяснить усиленным потреблением антител на образование комплексов антиген + антитело и увеличением расхода иммуноглобулинов на образование антител к разным видам возбудителей.

Принципиальные отличия динамики продуцирования IgA у лиц старше 60 лет в различные сроки болезни и корреляция этого явления с частотой антигенемии могут свидетельствовать о том, что у пожилых лиц при ОП с антигенемией (бактериемией) сывороточный IgA играет более активную роль в гуморальном иммунитете, чем принято считать. Вполне вероятно, что сывороточный IgA нарушает адгезивные свойства циркулирующих в русле крови возбудителей, предотвращая локальную колонизацию микроорганизмов и развитие сепсиса.

Выводы

1. Пневмококки являются наиболее частыми возбудителями ОП у лиц старше 60 лет как в виде моноинфекции; так и в составе ассоциаций микроорганизмов.

2. Первая неделя ОП характеризуется максимальной частотой пневмококковой антигенемии и минимальными титрами специфических антител к пневмококку в сыворотках крови больных.

3. Антигенемия возбудителя при пневмококко-

вой ОП у лиц пожилого и старческого возраста имеет характерное двухволновое (1-я и 3-я недели болезни) проявление.

4. При пневмококковой антигенемии и при ОП, вызванных смешанной инфекцией с участием пневмококка, титры специфических антител снижены, что объясняется усиленным их потреблением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова Л. А., Пугов Н. В. // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С. 15—18.
2. Инфекционные болезни в пожилом возрасте / Фокс Р., Смит С., Фримен Е. и др.: Пер. с англ.— М., 1987.
3. Ноников В. Е., Зубков М. Н., Гугуцидзе Е. Н. // Тер. арх.— 1990.— № 3.— С. 30—34.
4. Bentley D. // Gerontology.— 1984.— Vol. 30, N 5.— P. 297—307.
5. Besch C., Sanders G. // Geriatrics.— 1986.— Vol. 41, N 4.— P. 55—66.
6. Fourrier A., Mouton Y. // Bull. Acad. nat. Med.— 1980.— Vol. 164, N 7.— P. 654—658.
7. Lode H. // Amer. J. Med.— 1986.— Vol. 80, N 5.— P. 70—74.
8. Madden J., Croker J., Beynon G. // Postgrad. Med. J.— 1981.— Vol. 57, N 670.— P. 502—506.
9. Murphy T., Fine B. C. // Amer. J. Med. Sci.— 1984.— Vol. 288, N 3.— P. 114—118.

Поступила 03.12.90

PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA IN PATIENTS OVER 60 YEARS OF AGE: FEATURES OF SPECIFIC HUMORAL IMMUNE RESPONSE

V. E. Nonikov, M. N. Zubkov, E. N. Gugutsidze

Summary

Bacteriological examination of sputum was performed, pneumococcal antigen substances and titers of pneumococcus—specific antibodies were determined in blood serum, IgA, IgM, and IgG serum concentrations were studied in 343 pneumonia patients (217 of them over 60). It was found, that pneumococci, both as mono-infection and in microbial associations, are the most frequent cause of pneumonia in elderly patients. The first week of pneumonia is characterized by maximal incidence of pneumococcal antigenemia and minimal serum titers of pneumococcus—specific antibodies. Pneumococcal antigenemia in pneumococcal pneumonia elderly patients has a characteristic manifestation (the 1st and the 3rd weeks of the disease). Titers of pneumococcus—specific antibodies are decreased, due to increased consumption, in pneumococcal antigenemia and pneumonia induced by mixed infection with pneumococcus.