

УДК 616.24-002:616-071:612.017.1

Н.И.Кустова, Н.М.Семяникова, С.В.Казанцева, В.М.Минина.
Л.Г.Ахметьянова

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПНЕВМОНИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ

Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета
с курсом клинической фармакологии

Проблема пневмонии, несмотря на успехи в лечении, достигнутые с применением антибактериальных препаратов, сохраняет свою актуальность, так как заболеваемость остается высокой и не имеет тенденции к снижению [2,3,5,6,7]. Отмечается значительное изменение течения пневмонии, причем процесс ее трансформации сопровождается прежде всего увеличением частоты осложненных форм, затянувшегося течения [3,5,6], а также вялых, стертых форм, поздно диагностируемых и недостаточно леченных [6]. Это способствует увеличению числа больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [1,3,5].

В настоящее время доминирует мнение о том, что возникновение пневмонии всегда в той или иной степени связано с наличием иммунологической недостаточности [3,6]. Вместе с тем Sullivan Ch.V., изучая, в частности, вирусные пневмонии, подразделяет их на две группы: пневмонии у лиц с нормальными показателями иммунитета и пневмонии у лиц с подавленным иммунитетом. Именно этим отсутствием или наличием иммунодефицита объясняются различия в спектре возбудителей при первичных пневмониях, которые возникают у ранее здоровых людей, и при вторичных пневмониях, развивающихся на фоне хронической патологии органов дыхания и других систем, предрасполагающих к возникновению этого заболевания. Известно также, что чувствительность к вирусной и бактериальной инфекции в значительной мере определяется конституциональными, генетически контролируемыми факторами. Однако анализ механизмов генетического контроля иммунного ответа при инфекционных заболеваниях и возможностей его регуляции с учетом иммуногенетических особенностей изучаемых моделей начался лишь в последние годы [4,8].

В пульмонологическом отделении городской клинической больницы N7 г.Екатеринбурга нами наблюдалось 244 больных пневмониями. Этиологическая часть клинического диагноза пневмонии основывалась на данных эпид. анамнеза, особенностях клиники, рентгенологических и лабораторных данных, результатах бактериологического исследования мокроты и вирусологического исследования парных сывороток крови. Микробиологическая экспресс-диагностика проводилась путем предварительной качественной и количественной оценки микрофлоры в мазке мокроты, окрашенном по Граму, с последующим посевом на кровяной агар и среду Эндо. С целью выявления этиологической роли респираторных вирусов и микоплазмы исследовалось нарастание в парных сыворотках крови вируснейтрализующих антител с помощью РТГА и РСК с использованием антигенов гриппа А1, А2, В, парагрипп-па (I, II, III типов), аденовируса, респираторно-синцициального вируса, микоплазмы пневмонии.

Все обследованные больные были русские, уроженцы Среднего Урала, в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст $42,7 \pm 1,6$ лет), в том числе 130 мужчин (53,3%) и 114 женщин (46,7%). У 73 (29,9%) из них диагностирована лобарная пневмония, у 171 (70,1%) - очаговая. У большинства больных (в 75,0%) пневмония была первичной и в

25,0% - вторичной, на фоне хронического бронхита. Преобладало острое течение заболевания (в 72,9%), однако в 27,1% пневмония принимала затяжное течение, причем чаще (в 38,4%) лобарная. Осложнения пневмонии в виде экссудативного плеврита или абсцедирования имели место у 24 (9,8%) человек, также преимущественно при лобарной пневмонии.

Как показали результаты проведенного исследования, возбудителя пневмонии удалось выявить в 62,6%, что соответствует данным современной литературы [7]. Преобладала смешанная вирусно-бактериальная микрофлора, обнаруженная в 55,6% случаев. Наиболее часто (в 52,4%) возбудителем бактериальных пневмоний был пневмококк. Значительно реже при посеве мокроты высевались такие условнопатогенные микроорганизмы как гемолитический стрептококк (в 30,9%), золотистый стафилококк (в 7,1%), грамотрицательные бактерии клебсиелла (в 7,1%), кишечная палочка (в 4,8%) и другие. Частота выявления бактериальных ассоциаций составила 4,8%. При исследовании парных сывороток крови диагностически значимое нарастание титров противовирусных антител чаще всего (в 52,5%) наблюдалось к вирусам гриппа, в том числе к вирусу гриппа А1 (в 25,4%), А2 (в 15,3%), В (в 15,3%), а также к вирусам парагриппа - в 35,6% (I тип в 1,7%, II тип - в 11,9%, III тип - в 22,0%), значительно реже - к аденовирусу (в 7,5%) и респираторно-синцитиальному вирусу (5,1%). Вирусные ассоциации имели место у 8,4% обследованных больных пневмонией. Использование серологических методов позволило установить у 8,4% микоплазменную природу пневмонии. У 3,7% из числа наблюдаемых нами больных обнаружено наличие вирусно-микоплазменных ассоциаций.

Исследование иммунного статуса в динамике лечения включало определение в крови по общепринятым методикам относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов, "активных" Т-клеток, В-лимфоцитов, теофиллинрезистентных (ТФР) и теофиллинчувствительных (ТФЧ) клеток, индекса торможения миграции лейкоцитов (ИТМЛ) с фитогенагглютинином, уровня сывороточных и иммуноглобулинов основных классов, комплементарной активности сыворотки крови (СН50), титров компонентов комплемента (С1-С5), показателей фагоцитарной активности нейтрофилов крови: фагоцитарный индекс (ЯИ) и фагоцитарное число (ФЧ) и НСТ-тест. Контрольную группу иммунологического исследования составили 57 здоровых людей аналогичного возраста. Иммуногенетическое исследование лейкоцитов периферической крови (HLA-типирование) проведено стандартным двухступенчатым микрометодом комплементзависимой цитотоксичности. В иммуногенетическом исследовании были использованы типизирующие сывороточные панели, составленные из коллекции сывороток НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ (г.Санкт-Петербург). Анти-HLA-сыворотки были направлены к 40 антигенам I класса системы HLA. Контролем иммуногенетического исследования служили данные HLA -типирования 500 здоровых доноров. Результаты иммуногенетического исследования оценивали с использованием критерия Пирсона (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Относительный риск заболевания (RR) вычисляли по формуле В. Woolt. Определение частоты гаплотипов (H) проводили непрямым методом с использованием показателя гаметной ассоциаций по формуле P. Mattiur et al.

Для интегральной оценки индивидуальных особенностей иммунного статуса наше внимание привлекла методика Р.В.Петрова И.В.Орадовской (1990) по выявлению типов иммунного статуса с помощью общедоступных иммунологических тестов - определения количества Т- и В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови.

При лобарной пневмонии значительно чаще (в 22,6%), чем при очаговой (в 8,2%), выявлялся супрессивный тип иммунного статуса со значениями всех показателей ниже контрольных. Еще у 23,8% больных лобарной и у 13,2% очаговой пневмонией констатирован изолированный дефицит Т-клеток при наличии нормальных показателей или активации гуморального иммунитета. В то же время очаговая пневмония значительно чаще сопровождалась нормоиммунограммой (в 40,7%) или повышением показателей гуморального иммунитета (в 27,5%) в сравнении с лобарной (соответственно в 27,4 и 16,6%). Тип иммунного статуса с супрессией В-клеточного звена встречался одинаково редко при обеих формах заболевания (в 4,9%) - при очаговой и в 3,6% - при лобарной), так же как и равномерно активированный тип (соответственно в 5,5 и 6,0%).

Нами обнаружены определенные корреляции между тяжестью течения пневмонии и типом иммунного статуса: наиболее часто тяжелые и крайне тяжелые формы заболевания имели место у больных с супрессией либо обоих звеньев иммунитета, либо только Т-клеточного звена, что обычно сочеталось с угнетением фагоцитоза и комплементарной активности сыворотки крови.

Напротив, у больных с нормальной иммунограммой или с признаками активации гуморального иммунитета преобладали легкие и среднетяжелые формы. Таким образом, как для лобарной, так и для очаговой пневмонии оказался характерным дефицит Т-клеточного иммунитета, более выраженный в случаях тяжелых пневмоний со снижением показателей неспецифической резистентности организма. При затяжной пневмонии, в сравнении с остротекучей, значительно чаще встречался супрессивный тип (в 21,6 и 9,4% соответственно) и реже - равномерно активированный (в 2,7 и 6,8% соответственно).

Поскольку характер иммунологического дисбаланса при остром и затяжном течении пневмонии неодинаков, то выявленные особенности могут быть применены для оценки прогноза заболевания. По нашим данным, основанным на методе клинико-иммунологического сопоставления и использовании дисперсионного анализа, наиболее информативными для целей прогнозирования затяжного течения пневмонии ($\Phi^{>T}$ табл.) при заданном уровне = 0,95 оказались следующие иммунологические тесты: абсолютное содержание в крови лимфоцитов

($\Phi=9,026$; $F_{табл.}=3,860$), Т-лимфоцитов ($\Phi=9,999$), "активных" Т-лимфоцитов ($\Phi=15,263$), ФИ ($\Phi=7,419$), ФЧ ($\Phi=11,338$), С3 ($\Phi=6,493$), С4 ($\Phi=22,040$), С5 ($\Phi=19,297$). У больных пневмонией, принимавшей в дальнейшем затяжное течение, с первых дней заболевания нами отмечалось снижение большинства этих показателей, к концу 2-й - началу 3-й недели нередко происходило дальнейшее их уменьшение, сохранявшееся иногда и до момента выписки из стационара. Значительно менее информативными оказались тесты, отражающие содержание сывороточных иммуноглобулинов (А ($\Phi=4,854$), А ($\Phi=4,152$), М ($\Phi=4,026$), НСТ-тест ($\Phi=5,490$), СН50 ($\Phi=5,830$), С1 ($\Phi=4,978$), С2 ($\Phi=4,338$). Неинформативными для целей прогнозирования ($\Phi < F_{табл.}$) были: абсолютное содержание В-лимфоцитов ($\Phi=3,370$), ТФР ($\Phi=3,788$), ТФЧ ($\Phi=3,339$), индекс ТФР/ТФЧ ($\Phi=3,126$), ИТМЛ ($\Phi=2,213$).

При изучении HLA-антигенного состава крови у больных лобарной и очаговой пневмониями были обнаружены статистически достоверные различия в частоте встречаемости некоторых антигенов. Так, при лобарной пневмонии, в сравнении со здоровыми, повышена частота встречаемости антигена С_w5 ($X^2=14,88$; $p < 0,001$) и снижена частота носительства антигена А3 ($X = 3,86$; $p < 0,5$). При этом показатель относительного риска носительства антигена С_w5 был высок ($RR=28,33$), а для антигена А3 - малозначим ($RR=0,56$).

При очаговой пневмонии отмечалось иное распределение антигенов системы HLA: существенное повышение, в сравнении с контролем, частоты антигенов В14 ($X^2=4,06$; $p<0,05$), В18 ($X^2=4,55$; $p<0,05$), В41 ($X^2=8,35$; $p<0,01$) и снижение - В16 ($X^2=6,93$; $p<0,01$). C_w2 ($X^2=4,24$; $p<0,05$). Относительный риск для антигена В41 составил 7,06, тогда как для антигенов В14 и В18 он был невысокий (соответственно 2,08 и 1,73).

У больных лобарной пневмонией достоверно чаще ($p<0,05$), чем в контроле, встречался гаплотип А9-В12 ($H=0,0627$) и реже - двуантигенный фенотип А2,3 ($X^2=5,22$), причем снижение частоты носительства последнего можно связать с уменьшением выявленности антигена А3 при этой клинической форме пневмонии.

В группе больных очаговой пневмонией статистически значимо ($p<0,05$) увеличена частота гаплотипов А2-В18 ($H=0,0217$), A_w19 - В18 ($H=0,0114$) и двуантигенного фенотипа В12,18 ($X^2=6,10$) и достоверно снижена частота встречаемости гаплотипов А9-В16 ($H=0,0005$) и А10-В16 ($H=0,0040$), что закономерно соответствует учащению частоты антигена В18 и урежению антигена В16 при очаговой пневмонии.

Таким образом, как показали полученные данные, предрасположенность к развитию лобарной пневмонии ассоциируется с носительством антигена C_w5 , а резистентность - с антигеном А3. При очаговой пневмонии предрасположенность к заболеванию ассоциируется с носительством антигенов В14, В18, В41, гаплотипов А2-В18, A_w19 -В18 и фенотипа В12,18, а резистентность с антигенами В16, C_w2 .

При сравнении групп больных с острым и затяжным течением пневмонии обнаружено статистически достоверное увеличение частоты антигена В15 ($X^2=4,01$; $p<0,05$) при затяжной пневмонии. При анализе частоты встречаемости отдельных гаплотипов при затяжном течении заболевания, в сравнении с группой больных с острым течением, обнаружено значимое увеличение ($p<0,05$) частоты гаплотипа А3-В15 ($H=0,0301$) за счет увеличения частоты антигена В15.

При сравнении групп больных осложненной и неосложненной пневмонией обнаружено статистически достоверное увеличение частоты антигена B_w22 ($X^2=5,44$; $p<0,05$) при наличии осложнений.

В группе больных вторичными пневмониями обнаружено статистически достоверное, в сравнении с первичными, повышение частоты встречаемости антигена В15 ($X^2=7,65$; $p<0,01$) и гаплотипов А1-В15 ($H=0,0374$; $p<0,05$) и А2-В15 ($H=0,0733$; $p<0,05$). Таким образом, с развитием вторичных пневмоний на фоне хронического бронхита ассоциируется носительство антигена В15 и гаплотипов А1-В15 и А2-В15.

Анализ зависимости этиологии пневмоний от распределения HLA-антигенов показал, что при бактериальных пневмониях существенно повышена, в сравнении с контролем, частота встречаемости антигена C_w ($X^2=15,35$; $p<0,01$) и снижена - В13 ($X^2=5,44$; $p<0,05$) и C_w2 ($X^2=7,92$; $p<0,01$), тогда как при вирусно-бактериальных пневмониях была снижена лишь частота антигена В27 ($X^2=5,59$; $p<0,05$). При сравнении этих двух групп между собой дополнительно выявлено достоверное увеличение частоты антигена А1 ($X^2=4,27$; $p<0,05$) при вирусно-бактериальных пневмониях.

Анализ частоты встречаемости определенных антигенов системы HLA при различных типах иммунного статуса показал, что нормоиммунограмма чаще встречается ($p<0,05$) у носителей антигенов В18 ($X^2=4,05$), В41 ($X^2=5,18$), ассоциированных с предрасположенностью к очаговой пневмонии. напротив, этот тип иммунного статуса реже выявляется ($p<0,01$) у носителей антигена В16 ($X^2=6,95$), определяющего резистентность к развитию очаговой пневмонии, и C_w2 ($X^2=7,12$). При супрессии Т-клеточного иммунитета значимо увеличена частота выявления антигена В12 ($X^2=9,39$; $p<0,01$). Супрессивный

тип иммунного статуса реже появлялся у носителей антигена АЗ ($\chi^2=4,70$; $p<0,05$), который был редким при крупозной пневмонии. Равномерно активированный тип, напротив, чаще имел место у носителей этого антигена ($\chi^2=7,49$; $p<0,01$). При активированном профиле гуморального иммунитета, характерном о большей степени для больных очаговой пневмонией с острым течением, повышена частота встречаемости антигеном В14 ($\chi^2=5,49$; $p <0,05$), В18 ($\chi^2=4,82$; $p<0,05$) и снижена - В15 ($\chi^2=4,88$; $p<0,05$), характерного для затяжного заболевания.

Таким образом, у больных с различными клиническими формами пневмонии выявлены множественные ассоциации с антигенами системы HLA, которые наряду с клиническими и иммунологическими показателями могут быть использованы для прогнозирования риска затяжного течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева О.В. Оптимизация этапного лечения больных острой пневмонией и диспансеризации реконвалесценто́в: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1991. 19 с.
2. Зиновьев А.Г. Интенсивная терапия больных острыми пневмониями: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990. 25 с.
3. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии. Иммунологич. оценка тяжести, клиника, лечение. М.: Наука, 1990. 304 с.
4. Проблемы наследственности при болезнях легких / Под редакцией А.Г. Хокенко. М.: Мед., 1990. 240 с.
5. Сидорова Л.Д., Логвиненко А.С., Короленко Л.П., Минаева Т.В. и др. Актуальные вопросы острых пневмоний в Западной Сибири // Терапевт. архив. 1991. №3. С. 22-27.
6. Сильвестров В.П., Федотов П.И. Пневмония. М.: Мед., 1987. 248 с.
7. Чучалин А.Г. Основные научные направления в изучении патологии органов дыхания // Терапевт. архив. 1987. №3. С. 3-9.
8. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногенетология. Л.: Мед., 1988. 312 с.

УДК 616.715.1-006:615.28

Л.П. Мальчикова, В.А. Виссарионов, В.П. Саколич,
И.И. Томилов, С.И. Блохина

НОВЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КАФЕДРЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
СТОМАТОЛОГИИ

Кафедра хирургической стоматологии

Кафедра хирургической стоматологии организована в 1978 году. С момента ее организации значительное внимание уделялось учебной, лечебной и научной деятельности. Основным направлением в работе клиники было оказание помощи больным с различными повреждениями костей лица при воспалительных, опухолевых заболеваниях, проведение восстановительных операций при приобретенных дефектах лица, челюстей у взрослых. Большое место в научных исследованиях занимали вопросы диагностики, лечения, профилактики переломов верхней, нижней челюсти, скуловой кости (кандидатская диссертация Стучилова В.А., Дацко А.А., Петренко В.А.). Эти исследования проводились совместно с коллективом кафедры глазных болезней (зав. проф. Михеева Е.Г.), институтом физики металлов УрОАН, Московским