

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ПУЛЬМОНОЛОГИИ

На правах рукописи

УДК 616.24-002-036.12 : 612.017]-07 : 616.89-008.441.13

ГЕРМЕНЧУК Ирина Александровна

**ДИНАМИКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ ЗАТЯЖНОЙ ПНЕВМОНИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ
И ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА**

Специальность 14.00.43 — пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ленинград — 1987

Работа выполнена в Минском государственном медицинском институте

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор И.П.Данилов,
доктор медицинских наук, профессор А.П.Красильников

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор И.В.Походзей,
кандидат медицинских наук, доцент О.В.Коровина

Ведущее учреждение — Военно-медицинская ордена Ленина
Краснознаменная академия им. С.М.Кирова.

Защита состоится " " февраля 1987 г. на заседании специа-
лизированного совета Д 074.15.01 по пульмонологии во Всесоюзном
научно-исследовательском институте пульмонологии /197089,
г.Ленинград, ул.Рентгена, 12/.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ВНИИ пульмоно-
логии Министерства здравоохранения СССР /г.Ленинград, ул.Рент-
гена, 12/.

Автореферат разслан " " января 1987 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
профессор

Н.И.Егурнов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Широкое распространение острых пневмоний, особенно в условиях эпидемических вспышек респираторных вирусных инфекций, тенденция к затяжному течению и переходу в хроническую форму, рост атипичных и тяжелых форм заболевания позволяют рассматривать их как актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему (Е.М.Тареев, А.А.Безродных, 1979; В.П.Сильвестров, 1981; Е.В.Ермаков и соавт., 1982; Н.В.Путов, Г.Б.Федосеев, 1984). На протяжении последнего десятилетия заболеваемость острыми пневмониями возросла с 12 до 18,5 на 1000 человек населения (О.В.Коровина, 1978; Б.Н.Мамцев, 1983). Затяжное течение воспаления наблюдается в 21-50% случаев (Ю.Н.Штейнгардт, Т.С.Агеева, 1981; В.П.Сильвестров, 1983; Н.Ф.Коломоец, 1984). Подобная динамика отмечена и в ряде иностранных публикаций (*Davidson M. e. a.*, 1976; *EBF, Ogfla J.*, 1978; *Benusiglio L.N. e. a.*, 1980).

Заметно увеличилась (с 9,8 до 11,7 на 100000 населения), начиная с 1970 г., смертность населения от острой пневмонии (И.Н.Бухаловский, О.В.Коровина, И.В.Двораковский и соавт., 1978). Остается высоким уровень ошибок в диагностике данной патологии, особенно на догоспитальном этапе (Г.И.Марчук и соавт., 1981; М.Н.Петров, 1983).

Учащение затяжных форм пневмонии связывают с расширением спектра и изменением биологических свойств возбудителей пневмонии (Т.С.Агеева и соавт., 1984; Н.А.Ардаматский и соавт., 1984), с нарушением механизмов общего и местного иммунитета (А.В.Быкова, 1981; И.В.Походзей и соавт., 1981; О.И.Король, 1983), отягчающим влиянием хронического алкоголизма (А.П.Голиков и соавт., 1979; А.С.Мухин и соавт., 1981; А.А.Крылов, О.В.Киреева, 1982).

В патогенезе затяжного воспаления большое значение придает нарушениям метаболизма соединительной ткани, так как известно, что при длительном течении воспаления экссудативные изменения отходят на второй план, уступая место продуктивной фазе болезни (Н.В.Путов, Г.Б.Федосеев, 1978; А.П.Авцын и соавт., 1983). Важным структурным компонентом соединительной ткани является коллаген, специфические метаболиты которого (свободный оксипролин и оксипролинсодержащие пептиды) адекватно отражают процессы распада и продукции данного белка (М.А.Осадчук, 1979; С.С.Якушин, 1981).

Определению их содержания придается большое значение, так как это позволяет выявить развитие у больных затяжной пневмонией пневмофиброза на раннем этапе до клинических и рентгенологических изменений. Несмотря на это, имеются лишь единичные работы о связи продуктов обмена коллагена с характером течения и исходами затяжной пневмонии.

В литературе недостаточно освещены также вопросы состояния и динамики показателей общего и местного гуморального иммунитета при различном клиническом течении затяжной пневмонии. До сих пор мало работ посвящено раскрытию нарушений системного и местного гуморального иммунитета у больных затяжной пневмонией, отягощенной хроническим алкоголизмом, хотя известно, что заболевания органов дыхания у алкоголиков встречается часто (Ю.П. Лисицын, Н.А. Копыт, 1983). Практически отсутствуют комплексные исследования исходного состояния системного и местного гуморального иммунитета у больных хроническим алкоголизмом. Недостаточно проанализированы взаимосвязи факторов гуморального общего и местного иммунитета при затяжной пневмонии с различной степенью тяжести и с учетом влияния хронического алкоголизма.

Важной для суждения об эффективности лечения, а также прогнозирования исхода заболевания и возможного перехода в хроническую форму является разработка и совершенствование критериев полноты выздоровления больных затяжной пневмонией и формирование пневмофиброза на доклиническом этапе.

Цель и задачи исследования. Большая научная и социально-экономическая значимость и актуальность проблемы затяжных пневмоний, недостаточный уровень ее разработки предопределили выбор темы исследования.

Целью работы было путем сравнительного изучения клинической картины и иммунологических сдвигов выяснить особенности патогенеза и клиники затяжной пневмонии у лиц, страдающих и нестрадающих хроническим алкоголизмом, что позволит улучшить диагностику и повысить эффективность терапии этой широко распространенной формы болезни. В рамках общего замысла решались следующие задачи:

1. Сопоставить клиническое течение затяжной пневмонии у больных хроническим алкоголизмом и без него.
2. Изучить состояние и динамику показателей общего гуморального иммунитета в зависимости от степени тяжести затяжной пневмо-

нии и влияния хронического алкоголизма.

3. Определить состояние, характер, глубину и направленность изменений факторов местного гуморального иммунитета бронхо-легочного тракта у больных затяжной пневмонией в зависимости от тяжести процесса и влияния хронической алкогольной интоксикации.

4. Изучить корреляционные взаимосвязи между показателями гуморального иммунитета в сыворотке крови и трахеобронхиальных смывах при различных формах затяжной пневмонии, выяснить влияние на них хронического алкоголизма.

5. Раскрыть характер связи между показателями обмена коллагена и исходами затяжной пневмонии, выяснить степень влияния на них хронической алкогольной интоксикации.

Научная новизна работы. Впервые при данной патологии:

1. Проведена комплексная оценка отягочающего влияния хронического алкоголизма на клиническое течение и исходы затяжной пневмонии. Установлено, что для больных хроническим алкоголизмом характерно тяжелое течение заболевания с развитием различных осложнений.

2. Впервые комплексно изучено состояние показателей гуморального общего и местного иммунитета у больных хроническим алкоголизмом I-II стадии. Установлено угнетающее влияние хронической алкогольной интоксикации на исходный иммунологический статус организма.

3. Показано, что исходная недостаточность в системе общего и местного иммунитета больных алкоголизмом приобретает еще более глубокий и стойкий характер при заболевании затяжной пневмонией.

4. Выявлены различия показателей общего и местного гуморального иммунитета и взаимосвязи между ними при различных формах затяжной пневмонии в зависимости от фазы воспаления и сопутствующего хронического алкоголизма.

5. Установлены различия в динамике показателей обмена коллагена в зависимости от тяжести течения затяжной пневмонии, наличия осложнений, исхода заболевания.

Практическая значимость работы заключается в обосновании и внедрении в клиническую практику комплексной системы оценки состояния общего и местного гуморального иммунитета для диагностики различных форм затяжной пневмонии с учетом влияния хронического алкоголизма. Апробация этой системы, проведенная на базе пуль-

монологического отделения УІ клинической больницы г.Минска, показала целесообразность ее использования, наряду с другими клинико-лабораторными методами, для диагностики заболевания, оценки проводимой терапии и прогноза исхода заболевания. Выявленоотягщающее влияние хронического алкоголизма на систему гуморального общего и местного иммунитета. Для повышения иммунологической реактивности больных с целью быстрого разрешения воспаления рекомендовано включать в комплексную терапию иммунокорректирующие препараты.

На основании изучения показателей обмена коллагена предложены клинико-лабораторные критерии завершенности воспалительного процесса в легких и выявления пневмофиброза на доклиническом этапе.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены:

1. На УП Республиканском съезде терапевтов БССР (1984).
2. На I Республиканском съезде геронтологов и гериатров (1983).

3. На заседании Минского городского общества терапевтов (1979, 1984 гг.).

4. На юбилейной научно-теоретической конференции Минского медицинского института и УІ клинического объединения г.Минска, посвященной 60-летию образования СССР.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (229 отечественных и 141 иностранных источников). Работа изложена на 166 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами, 14 рисунками и фотографиями. Структура работы соответствует задачам исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 158 больных затяжной пневмонией в возрасте от 16 до 63 лет, проходивших обследование и лечение в пульмонологическом отделении УІ клинической больницы г.Минска в период с 1978 по 1983 гг. У 31 из них выявлен хронический алкоголизм I-II стадии по классифи-

кации А.А.Портнова, И.Н.Пятницкой (1973).

Контролем при проведении лабораторных исследований служили 25 практически здоровых лиц (мужчин - 13, женщин - 12 - 1 контрольная группа). Для объективного суждения о влиянии хронического алкоголизма на течение затяжной пневмонии исследовали 25 больных алкоголизмом I-II стадии (2 контрольная группа), аналогичных по возрасту основной группы. Больные хроническим алкоголизмом обследованы на базе мужского наркологического отделения IX клинической больницы г.Минска*. У лиц, вошедших в контрольные группы, сопутствующих воспалительных заболеваний бронхо-легочной и других систем организма не было.

Обследование больных проведено с помощью комплекса общепринятых в пульмонологических клиниках методов, включавших целевой опрос, осмотр, физикальные данные, рентгеноскопию и рентгенографию органов грудной клетки в 2-х проекциях, по показаниям томографии и бронхоскопию, определение общего анализа крови и мочи, биохимических показателей (фибриногена, С-реактивного протеина; кислот фосфатазы, общего белка, протеинограммы, гликопротеидов, серогликоидов, гекозов, нейраминовой кислоты, билирубина, АЛТ, АСТ, мочевины), ЭКГ, спиреографии (В.П.Сильвестров, 1981; Н.В.Путтов, Г.Б.Федосеев, 1984).

У всех больных в сыворотке крови и трахеобронхиальных смывах изучены показатели гуморального иммунитета. В сыворотке крови исследовали титр комплемента (CH50) по 50% гемолизу (Л.С.Резникова, 1967), содержание третьей фракции комплемента (C₃) и концентрацию иммуноглобулинов М, G, А методом радиальной иммунодиффузии в геле (Манчини и соавт., 1965), активность лизоцима кинетическим методом (Л.П.Титов, 1978). В промывных водах бронхов - уровень иммуноглобулинов G и А, секреторного иммуноглобулина А (S_{Ig} А), содержание лизоцима аналогичными методами.

Вычисляли моноцит-комплементарный индекс - МИИ (Л.П.Титов, 1978), лизоцим-нейтрофильный индекс - ЛНИ (Hansen N. E., 1973).

Градиент концентрации (ГК) иммуноглобулинов G, А и лизоцима рассчитывали по отношению их уровней в сыворотке крови и

* Автор приносит благодарность за содействие и помощь в консультации и обследовании больных алкоголизмом сотрудникам наркологического отделения IX клинической больницы г.Минска.

трахеобронхиальных смывах.

Состояние метаболизма соединительной ткани оценивали по содержанию свободного оксипролина сыворотки крови (М.А.Осадчук, 1979), оксипролина, связанного с коллагеноподобным белком плазмы (пептидносвязанного оксипролина) методом *de Roy*, в модификации А.А.Крель, Л.А.Фурцевой (1968), общего оксипролина мочи (методом *Vegetman, Lohley*, в модификации А.Я.Дьячковой, 1971).

Все исследования проведены в динамике: I - при поступлении в стационар (2-3 день), II - в середине лечения (18-20 день), III - при выписке (25-30 день).

Полученные результаты обработаны вариационно-статистическим методом (П.Ф.Рокицкий, 1973). Корреляционно-регрессионный анализ показателей проведен на ЭЕМ ЕС-1022 по программе ЕС-2, разработанной в БТИХ им.В.В.Куйбышева.

Характеристика больных. Среди обследованных контингентов у 127 больных затяжная пневмония не была отягощена алкоголизмом (I группа наблюдения). Из них в 50 случаях отмечено легкое (I подгруппа), в 44 - среднетяжелое (2 подгруппа), в 33 - тяжелое (3 подгруппа) течение заболевания. У 31 больного затяжная пневмония развилась на фоне хронического алкоголизма I-II стадии. У 14 из них диагностировали среднетяжелое (4 подгруппа) и у 17 - тяжелое течение болезни (5 подгруппа).

В I группе больных женщины составили $54,3\% \pm 4,4\%$, мужчины - $45,7\% \pm 4,4\%$. II группа больных была представлена только мужчинами. Более частой была заболеваемость затяжными пневмониями в обеих группах в период от 30 до 50 лет, то есть в наиболее социально активном возрасте. В климатических условиях Белоруссии более высокая заболеваемость затяжными пневмониями зарегистрирована в феврале-апреле ($54,3\% \pm 4,0\%$) и ноябре-декабре ($37,4\% \pm 3,8\%$) от общего числа больных.

Перенесенные заболевания с одинаковой частотой встречались как у больных алкоголизмом, так и без него. Однако структура их была различной. У алкоголиков в анамнезе преобладали простудные заболевания бронхо-легочного тракта, гипертоническая болезнь и заболевания желудочно-кишечного тракта. Отягощающее влияние на течение затяжной пневмонии оказывало курение: среди обследованных лиц курили $87,1\% \pm 6,0\%$ больных алкоголизмом и $31,3\% \pm 4,1\%$ - без него.

Нами установлено, что треть больных без признаков алкоголизма и половина алкоголиков поздно обратились к врачу. Следствием этого явилось позднее назначение адекватной терапии и госпитализация. Хронический алкоголизм существенно утяжеляет и удлиняет течение затяжной пневмонии: у $54,9\% \pm 8,0\%$ этой группы оно было тяжелым и у $45,1\% \pm 8,9\%$ - среднетяжелым. В то время как у больных, не страдающих алкоголизмом, тяжелое течение наблюдали в $26,0\% \pm 3,7\%$ случаев, среднетяжелое - в $34,6\% \pm 4,2\%$ и легкое - в $39,4\% \pm 4,3\%$ ($P < 0,01$). Подобные различия установлены в отношении длительности заболевания, которая при хроническом алкоголизме составила 2-3 месяца против 1,5-2,5 в основной группе ($P < 0,05$). Крупозный тип воспаления чаще диагностировали при тяжелом течении заболевания у алкоголиков (у $47,1\% \pm 12,1\%$ по сравнению с $27,3\% \pm 7,8\%$ в основной группе).

Жалобы больных затяжной пневмонией и данные объективного обследования были типичными для данной патологии и отражали тяжесть процесса как у лиц, страдающих алкоголизмом, так и без него. Однако кашель с мокротой, гнойный характер мокроты, эпизоды кровохарканья, одышка в покое, нарушение сна достоверно чаще беспокоили больных алкоголизмом. Психические нарушения возникали у $21,4\% \pm 11,0\%$ больных алкоголизмом со среднетяжелой формой воспаления.

Нами установлены отличия в характере осложнений затяжной пневмонии у лиц, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем. Параневмонический плеврит, бронхит с бронхоспастическим синдромом развивался у сравниваемых контингентов с примерно равной частотой. Напротив, деструкция легочной ткани чаще осложняла течение заболевания у алкоголиков (у $23,5\% \pm 10,2\%$ и у $6,1\% \pm 4,2\%$ соответственно).

Рентгенологическая картина затяжной пневмонии была неоднозначной. Очаговые и инфильтративные изменения легочной ткани наблюдали у $90,6\% \pm 2,6\%$ больных I группы и у всех больных хроническим алкоголизмом. Объем поражения легочной ткани составил от I-2 сегментов до полисегментарных, долевого, двухсторонних поражений. Установлена связь между локализацией патологического процесса и тяжестью течения болезни. По мере утяжеления болезни почти одинаково в сравниваемых группах возрастало число правосторонних поражений ($62,9\% \pm 4,3\%$ и $64,5\% \pm 8,6\%$). Чаще поража-

лись УП, УШ, IХ, Х, реже Ш-IV сегменты правого и левого легкого.

Оценку тяжести затяжной пневмонии проводили по уровню белково-углеводных комплексов в крови. Их содержание изменялось с большей частотой и в более высокой степени при тяжелой форме воспаления, особенно на фоне хронического алкоголизма; в меньшей степени при легком и среднетяжелом течении болезни. Более высокую информативность и адекватность тяжести пневмонии имело содержание в крови гликопротеидов, серогликоидов, нейраминовой кислоты. У больных с деструкцией легочной ткани, которая чаще выявлялась у алкоголиков, уровень этих показателей был более высоким. Концентрация гекооз, по нашим данным, в меньшей мере зависела от тяжести пневмонии.

Отрицательное влияние хронического алкоголизма установлено нами при сравнении уровня общего и местного гуморального иммунитета у здоровых и алкоголиков. Выявлено, что у последних снижен уровень иммуноглобулинов М, С и лизоцима ($P < 0,05$) и повышена активность третьей фракции комплемента ($P < 0,01$) в сыворотке крови (табл. I). В трахеобронхиальных смывах больных алкоголизмом достоверно снижена концентрация секреторного Ig A ($P < 0,01$). Очевидно, исходная недостаточность функции иммунной системы явилась важной предпосылкой частого развития у алкоголиков тяжелой формы воспаления и возникновения у них осложнений.

Анализ изменений гуморального общего и местного иммунитета выявил наиболее полноценный и адекватный характер иммунного ответа при легкой форме затяжной пневмонии. С этим, по нашему мнению, связано благоприятное течение и исходы процесса. Иммунологический статус у них характеризовался повышением содержания в крови третьей фракции комплемента ($P < 0,001$), уровня Ig A ($P < 0,05$), а при выздоровлении - ростом активности комплемента ($P < 0,05$). Для оценки тяжести воспаления нами использован моноцит-комплементарный индекс (МКИ). У больных данной подгруппы величина индекса была низкой и не изменялась в процессе болезни ($P < 0,01$). Уровень лизоцим-нейтрофильного индекса определялся наиболее высоким по сравнению с другими контингентами больных и имел тенденцию к повышению. Однако на всех этапах заболевания он оставался ниже показателя у здоровых ($P < 0,01$). Активность лизоцима сыворотки крови при данной форме пневмонии снижена. По мере выздоровления больных она возрастала, но оставалась достоверно

Таблица I

Динамика факторов гуморального иммунитета в сыворотке крови при затяжной пневмонии в зависимости от тяжести заболевания и влияния хронического алкоголизма ($\bar{X} \pm S \bar{X}$)

Факторы иммунитета	I контроль (здоровые)	2 контроль (алкоголики)	2 подгруппа (n = 30)			3 подгруппа (n = 14)						
			I	II	III	I	II	III				
			СН50	47,0 \pm 2,11	46,4 \pm 1,85	50,0 \pm 2,44	53,7 \pm 2,57	57,2 \pm 2,62	45,3 \pm 2,21	48,1 \pm 1,42	49,3 \pm 1,91 ^ж	
МКИ	7,78 \pm 0,34	7,78 \pm 0,34	4,61 \pm 0,69	3,59 \pm 0,59	2,59 \pm 0,32	5,07 \pm 1,22	4,79 \pm 0,79	4,04 \pm 0,88				
С ₃	0,64 \pm 0,05	0,92 \pm 0,09 ^ж	0,73 \pm 0,04	0,67 \pm 0,03	0,66 \pm 0,02	0,80 \pm 0,06	0,61 \pm 0,02	0,78 \pm 0,04 ^ж				
Лизоцим	0,72 \pm 0,09	0,45 \pm 0,07 ^ж	0,34 \pm 0,05	0,38 \pm 0,04	0,43 \pm 0,03	0,29 \pm 0,03	0,31 \pm 0,02	0,30 \pm 0,02 ^ж				
ЛНИ	2,16 \pm 0,02	2,16 \pm 0,02	0,95 \pm 0,14	0,94 \pm 0,10	1,49 \pm 0,15	1,12 \pm 0,24	1,20 \pm 0,26	1,48 \pm 0,32				
Ig M	1,83 \pm 0,21	1,23 \pm 0,06 ^ж	2,11 \pm 0,16	1,93 \pm 0,17	1,81 \pm 0,11	1,83 \pm 0,18	1,39 \pm 0,24 ^ж	1,07 \pm 0,06 ^ж				
Ig G	18,8 \pm 1,86	14,5 \pm 0,54 ^ж	13,1 \pm 1,59	18,2 \pm 0,76	23,1 \pm 1,77	16,8 \pm 0,85	14,0 \pm 0,90	12,7 \pm 1,13 ^ж				
Ig A	2,88 \pm 0,12	2,85 \pm 0,16	3,60 \pm 0,27	2,87 \pm 0,27	3,33 \pm 0,18	3,89 \pm 0,30	2,94 \pm 0,28	2,21 \pm 0,18 ^ж				
II	Факторы иммунитета	I контроль (здоровые)	2 контроль (алкоголики)	4 подгруппа (n = 26)			5 подгруппа (n = 17)					
				I	II	III	I	II	III			
				СН50	47,0 \pm 2,11	46,4 \pm 1,85	49,1 \pm 2,17	48,3 \pm 2,84	55,4 \pm 2,32	44,0 \pm 3,51	42,3 \pm 2,91	42,1 \pm 2,43
				МКИ	7,78 \pm 0,34	7,78 \pm 0,34	9,07 \pm 0,65	5,03 \pm 0,82	4,34 \pm 0,68	8,37 \pm 0,68	5,47 \pm 0,99	5,19 \pm 0,81
				С ₃	0,64 \pm 0,05	0,92 \pm 0,09 ^ж	0,64 \pm 0,03	0,65 \pm 0,03	0,71 \pm 0,03	0,64 \pm 0,04	0,63 \pm 0,02	0,72 \pm 0,04
				Лизоцим	0,72 \pm 0,09	0,45 \pm 0,07 ^ж	0,27 \pm 0,07	0,36 \pm 0,04	0,38 \pm 0,04	0,22 \pm 0,03	0,27 \pm 0,04	0,26 \pm 0,03 ^ж
				ЛНИ	2,16 \pm 0,02	2,16 \pm 0,02	0,71 \pm 0,07	0,90 \pm 0,11	1,06 \pm 0,16	0,49 \pm 0,11	0,68 \pm 0,10	0,79 \pm 0,13
				Ig M	1,83 \pm 0,21	1,23 \pm 0,06 ^ж	1,97 \pm 0,21	2,07 \pm 0,16	2,11 \pm 0,21	1,95 \pm 0,17	1,63 \pm 0,13	1,11 \pm 0,08 ^ж
				Ig G	18,8 \pm 1,86	14,5 \pm 0,54 ^ж	14,2 \pm 1,50	15,7 \pm 1,75	14,4 \pm 1,03	13,8 \pm 1,73	11,3 \pm 0,96 ^ж	10,5 \pm 1,1 ^ж
				Ig A	2,88 \pm 0,12	2,85 \pm 0,16	3,02 \pm 0,39	2,76 \pm 0,34	2,44 \pm 0,23	3,49 \pm 0,34	2,58 \pm 0,34	2,32 \pm 0,26

Примечание: ж отмечена достоверность различий (P < 0,05-0,01) показателей в группах сравнения в соответствующие периоды.

ниже контроля ($P < 0,001$).

В промывных водах бронхов установлено повышение концентрации IgG ($P < 0,001$), сывороточного ($P < 0,001$) и секреторного Ig A ($P < 0,01$). При разрешении пневмонии произошло снижение средних значений указанных показателей, хотя они продолжали достоверно превышать контрольный уровень. Активность лизоцима в промывных водах бронхов возрастала ко времени выздоровления, однако не выходила за пределы нормы (табл.2).

ГК IgG был снижен в разгар пневмонии, а коэффициент парной корреляции между ними возрастал к исходу воспаления. ГК Ig A находился на низком уровне на всех этапах заболевания, что подтверждают и данные корреляционно-регрессионного анализа. ГК лизоцима не отличался от показателя у здоровых во все периоды воспаления. Так же слабой была корреляционная взаимосвязь между его уровнем в крови и трахеобронхиальных смывах.

Состояние и динамика показателей гуморального общего и местного иммунитета при среднетяжелом течении затяжной пневмонии у больных, страдающих алкоголизмом и без него, были неоднозначны.

В первом и втором исследовании активность комплемента находилась в пределах контрольных величин сравниваемых контингентов. К исходу пневмонии у больных, не злоупотребляющих алкоголем, она нарастала и достоверно превышала уровень показателя в группе алкоголиков ($P < 0,05$). Величина МКИ определялась ниже контроля при госпитализации больных сравниваемых подгрупп и продолжала снижаться к выписке. Так как у больных, не страдающих алкоголизмом, активность комплемента к концу болезни увеличивалась, а число моноцитов не изменялось, выявленная динамика МКИ указывает на усиление синтеза моноцитами белков комплемента.

Значение C_3 у больных на фоне хронического алкоголизма и без него располагалось на уровне соответствующего контроля на протяжении болезни. При разрешении воспаления этот показатель был отчетливо выше у алкоголиков ($P < 0,05$).

Активность лизоцима у сравниваемых контингентов в разгар пневмонии снижена. К исходу воспаления титр фермента возрастал более активно у пациентов, не страдающих алкоголизмом ($P < 0,05$). Выявленная особенность связана, по нашему мнению, с угнетением синтеза лизоцима под влиянием хронической алкогольной интоксикации, повышенным расходом при воспалении и перераспределением его

Таблица 2

Динамика факторов местного гуморального иммунитета в промывных водах бронхов при затяжной пневмонии в зависимости от тяжести заболевания и влияния хронического алкоголизма ($\bar{X} \pm S \bar{x}$)

Факторы иммунитета	I контроль (здоровые)	2 контроль (алкоголики)	2 подгруппа (n = 30)			3 подгруппа (n = 14)		
			I	II	III	I	II	III
$\bar{J}g\bar{U}$ г/л	0,031±0,019	0,041±0,006	0,034±0,003	0,046±0,002	0,032±0,001	0,042±0,003	0,034±0,002 ^ж	0,026±0,002
ГК $\bar{J}g\bar{U}$	596,8±41,4	336,7±42,2 ^ж	454,4±54,8	578,8±61,2	701,6±60,3	616,1±84,6	439,3±53,1	516,2±48,3
$\bar{J}g\bar{A}$ г/л	0,021±0,002	0,041±0,002 ^ж	0,072±0,008	0,065±0,007	0,043±0,006	0,087±0,006	0,059±0,006	0,042±0,003
ГК $\bar{J}g\bar{A}$	129,3±8,0	71,4±7,4 ^ж	101,7±8,3	54,7±6,2	60,7±6,8	63,3±7,8	43,3±9,2	52,2±5,9
S $\bar{J}g\bar{A}$ г/л	0,38±0,02	0,26±0,02 ^ж	0,47±0,06	0,37±0,05	0,38±0,03	0,19±0,01	0,23±0,02 ^ж	0,28±0,02 ^ж
Лизоцим г/л	1,03±0,15	0,82±0,02	0,72±0,06	0,78±0,08	0,89±0,05	0,69±0,07	0,51±0,05 ^ж	0,53±0,07 ^ж
ГК лизоцима	0,71±0,09	0,58±0,04	0,99±0,14	0,82±0,13	0,51±0,11	1,33±0,18	0,82±0,12	0,65±0,11

Факторы иммунитета	I контроль (здоровые)	2 контроль (алкоголики)	4 подгруппа (n = 26)			5 подгруппа (n = 15)		
			I	II	III	I	II	III
$\bar{J}g\bar{U}$ г/л	0,031±0,019	0,041±0,006	0,051±0,006	0,049±0,004	0,029±0,002	0,043±0,005	0,027±0,002	0,023±0,001
ГК $\bar{J}g\bar{U}$	596,8±41,4	336,7±42,2 ^ж	377,0±46,5	509,5±49,8	599,9±55,6	367,5±47,8	364,5±34,4	455,3±56,9
$\bar{J}g\bar{A}$ г/л	0,021±0,002	0,041±0,002 ^ж	0,054±0,008	0,044±0,006	0,035±0,005	0,075±0,013	0,050±0,004	0,039±0,003
ГК $\bar{J}g\bar{A}$	129,3±8,0	71,4±7,4 ^ж	75,9±11,8	66,9±6,9	63,6±7,4	132,0±14,7	50,9±7,3	54,0±4,6
S $\bar{J}g\bar{A}$ г/л	0,38±0,024	0,26±0,023 ^ж	0,20±0,04	0,37±0,03	0,35±0,033	0,21±0,02	0,22±0,02 ^ж	0,22±0,02 ^ж
Лизоцим г/л	1,03±0,15	0,82±0,02	0,48±0,06	0,56±0,04	0,97±0,09	0,80±0,07	0,53±0,04	0,51±0,04
ГК лизоцима	0,71±0,09	0,58±0,05	0,97±0,08	0,69±0,10	0,67±0,11	0,91±0,12	0,79±0,13	0,48±0,06

Примечание: ж отмечена достоверность различий показателей ($P < 0,05-0,01$) сравниваемых групп в соответствующие периоды.

из крови в очаг пневмонии. Динамика ЛНИ у больных была сходной, независимо от признаков алкоголизма. Значения показателей повышались при рассасывании воспаления, однако не достигали нормы.

Концентрация Ig M повышалась в разгар пневмонии и нормализовалась при ее разрешении. Причем у алкоголиков снижение уровня Ig M наступало раньше и было значительнее ($P < 0,02$ в середине, $P < 0,01$ в конце лечения). Содержание Ig G имело разнонаправленный характер в зависимости от сопутствующего алкоголизма. У больных, не страдающих алкоголизмом, он был ниже нормы на высоте пневмонии и нарастал при их выздоровлении. У алкоголиков изменение уровня показателя имело противоположную направленность. Величина Ig A была повышена в разгар воспаления и снижалась в процессе лечения независимо от признаков алкоголизма.

Содержание Ig G в трахеобронхиальных смывах сравниваемых контингентов в разгар болезни соответствовало его уровню у соответствующего контроля. У алкоголиков к исходу пневмонии его уровень достоверно снижался. К выписке ГК Ig G у пациентов без сопутствующего алкоголизма возрастал, а у алкоголиков снижался. Динамика Ig A была сходной у больных на фоне хронического алкоголизма и без него. Его концентрация определялась повышенной в разгар пневмонии и снижалась при ее разрешении. ГК Ig A был ниже у алкоголиков по сравнению с больными, не страдающими алкоголизмом. Содержание секреторного Ig A у алкоголиков было снижено и нормализовалось к исходу пневмонии. У лиц, не страдающих алкоголизмом, оно соответствовало норме во все фазы болезни. Активность лизоцима у алкоголиков снижалась ко времени выздоровления, а у больных без признаков алкоголизма увеличивалась. ГК лизоцима в первом исследовании был на уровне соответствующего контроля в обеих подгруппах и снижался к выписке.

При тяжелом течении затяжной пневмонии изменения показателей системного и местного гуморального иммунитета у сравниваемых контингентов больных носили более глубокий и неоднозначный характер.

Активность комплемента снижалась в процессе болезни у алкоголиков, в то время как в группе сравнения соответствовала контролю ($P < 0,01$). Выявленные изменения мы связываем с высоким потреблением белков комплемента в процессе активации и отставанием их синтеза от повышенного катаболизма. Уровень МКИ был близок к

контроль в разгар пневмонии и снижался по мере выздоровления больных в обеих подгруппах. Если уровень C_3 у больных, не страдающих алкоголизмом, располагался на уровне нормы, то у алкоголиков его содержание было понижено во все фазы болезни.

Установлено, что при тяжелом течении затяжной пневмонии у алкоголиков снижение активности лизоцима носило более глубокий и стойкий характер как по отношению к группе сравнения, так и контрольным группам здоровых и больных алкоголизмом. Глубоким было падение ЛНИ при тяжелом течении заболевания, прежде всего у алкоголиков. Низкие значения показателя у них обусловлены, по нашему мнению, снижением функциональной активности лейкоцитов под влиянием хронической алкогольной и пневмонической интоксикации. На это указывает также сдвиг формулы лейкоцитов в сторону менее зрелых форм, хотя общее количество лейкоцитов у них и не изменено.

Анализ иммунограмм показал, что уровень $Ig M$ при тяжелом течении затяжной пневмонии у лиц, не страдающих алкоголизмом, не выходил за границы нормы во все периоды болезни. Напротив, у алкоголиков их содержание было повышено в разгар болезни и снижалось уже ко второму исследованию. Различие показателей у сравниваемых больных сохранялось достоверным и к концу заболевания ($P < 0,001$). Для больных без сопутствующего алкоголизма характерно низкое содержание $Ig G$ на всех этапах затяжной пневмонии. У алкоголиков отмечено достоверное снижение уровня $Ig G$ к середине и к концу пребывания в стационаре. Падение концентрации $Ig G$ при заболеваниях бронхо-легочного тракта А.И.Борохов и соавт., 1977, связывают с супрессивным влиянием Т-лимфоцитов на антителообразование. Мы полагаем, что, кроме этого механизма, возможно токсическое воздействие алкоголя и микробных токсинов непосредственно на клетки продуценты иммуноглобулинов. Концентрация $Ig A$ снижалась достоверно к исходу болезни в группе больных алкоголизмом.

Содержание $Ig G$ в трахеобронхиальных смывах больных, не страдающих алкоголизмом, было повышено в разгар пневмонии и нормализовалось к выписке. Напротив, у алкоголиков концентрация $Ig G$ не отличалась от второго контроля и снижалась к середине пребывания в клинике, достоверно отличаясь от показателя в группе сравнения ($P < 0,001$). ГК $Ig G$ у больных алкоголизмом находил-

ся на уровне контроля во все фазы болезни, что может быть обусловлено низким содержанием Ig G в сыворотке крови. Корреляционно-регрессионный анализ подтвердил эту закономерность. Концентрация Ig A в разгар тяжелой формы пневмонии была повышена в большей степени у алкоголиков ($P < 0,05$) и снижалась ко времени выздоровления в обеих сравниваемых группах. ГК Ig A определялся повышенным у алкоголиков на высоте болезни, что может быть связано с его более высоким содержанием в сыворотке крови. И, напротив, был снижен у лиц, не страдающих алкоголизмом. Коэффициент парной корреляции составил в этот период у алкоголиков $r = 0,71$ и $r = 0,36$ у больных в сравниваемой группе.

Содержание секреторного Ig A было снижено на высоте пневмонии независимо от влияния хронической алкогольной интоксикации. Однако у алкоголиков он оставался монотонно низким и при разрешении пневмонии, в то время как у сравниваемого контингента восстанавливался до нормы.

У алкоголиков активность лизоцима соответствовала 2 контролю в разгар воспаления и снижалась при его разрешении. ГК лизоцима и коэффициент парной корреляции показателей в сыворотке крови и трахеобронхиальных смывах были высокими при госпитализации больных ($r = 0,70$) и снижались к выписке ($r = 0,13$). У лиц, не страдающих алкоголизмом, титр лизоцима повышался до нормы при разрешении заболевания.

В разгар пневмонии выявлено существенное повышение во всех группах больных трех исследуемых показателей обмена коллагена. При легкой форме затяжной пневмонии с благоприятным исходом отмечена четкая направленность к нормализации указанных параметров. Развития осложнений, формирования пневмофиброза в зоне воспаления у этих больных не установлено.

Более глубокие и стойкие сдвиги в содержании показателей метаболизма коллагена выявлены при среднетяжелой и тяжелой формах затяжной пневмонии как у больных, страдающих алкоголизмом, так и без него. Причем динамика изученных тестов имела четкую зависимость от характера течения пневмонии, развития осложнений, последующего формирования пневмофиброза. В случае благоприятного развития и исхода заболевания показатели метаболизма коллагена имели тенденцию к снижению у всех контингентов больных.

Другая картина наблюдалась у больных затяжной пневмонией в

случае развития у них осложнений. Развитие у больных парапневмонического плеврита, бронхита с астматическим компонентом и особенно деструкции легочной ткани сопровождалось повышением в крови уровня пептидносвязанного оксипролина и общего оксипролина мочи. Аналогичные сдвиги отмечены у больных в случае формирования в зоне воспаления пневмофиброза.

Последующее наблюдение за этими больными подтвердило развитие у них пневмосклеротических изменений. Более того, $42,3\% \pm 13,1\%$ больных алкоголизмом и $18,2\% \pm 5,8\%$ без него со среднетяжелой формой заболевания переносили пневмонию той же локализации повторно, что свидетельствует о ее переходе в хроническую форму. Дальнейшее клиническое и рентгенологическое наблюдение установило у $23,1\% \pm 8,3\%$ больных, не страдающих алкоголизмом, и у $35,3\% \pm 11,6\%$ алкоголиков с тяжелым течением затяжной пневмонии формирование пневмосклероза в зоне воспаления. Причем последние в $41,2\% \pm 11,9\%$ случаях переносили пневмонию той же локализации повторно.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что тенденция к нормализации показателей метаболизма коллагена в динамике затяжной пневмонии характерна для благоприятного течения и исхода болезни. Напротив, рост уровня пептидносвязанного оксипролина крови и общего оксипролина мочи можно рассматривать как критерий незавершенности воспалительного процесса в легких и ранний признак развития в зоне воспаления пневмофиброза.

В Ы В О Д Ы

1. Хронический алкоголизм оказывает отягочающее влияние на течение и исходы затяжной пневмонии. Тяжелая форма заболевания отмечена у $54,8\%$ больных алкоголизмом и у $25,9\%$ — без него. У больных алкоголизмом достоверно чаще встречался гнойный компонент в мокроте, кровохарканье, одышка в покое, психические нарушения, осложнения в виде деструкции легочной ткани, более длительный и рецидивирующий характер болезни.

2. Одной из причин более частого развития и тяжелого течения затяжной пневмонии у алкоголиков является исходная недостаточность функции иммунной системы и ее более глубокие и стойкие нарушения в процессе болезни. В контрольной группе алкоголиков по сравнению с донорами обнаружено достоверное снижение содержа-

ния Ig M и Ig G , лизоцима в сыворотке крови, секреторного Ig A в трахеобронхиальных смывах.

3. Легкое течение затяжной пневмонии встречалось только у лиц, не страдающих алкоголизмом. Оно отличалось благоприятным клиническим течением и исходом. Иммунологический статус в разгар болезни характеризовался повышением содержания в крови C_3 , Ig M , Ig A , а при выздоровлении увеличением активности комплемента и лизоцима. В трахеобронхиальных смывах установлено достоверное повышение Ig G , сывороточного и секреторного Ig A .

4. При среднетяжелом течении затяжной пневмонии на фоне алкоголизма и без него происходит снижение активности лизоцима, уровня МКИ и ЛНИ. Титр комплемента и концентрация Ig G нарастают в процессе лечения у больных без признаков алкоголизма. У алкоголиков повышение активности комплемента и содержания Ig G с течением болезни не происходило. Значения Ig M и Ig A снижались к концу заболевания в обеих группах.

5. Состояние местного иммунитета при среднетяжелом течении затяжной пневмонии независимо от сопутствующего алкоголизма характеризуется повышением содержания Ig A , отсутствием динамики Ig G . Содержание секреторного Ig A и лизоцима у больных алкоголизмом и без него было разнонаправленным. У алкоголиков величина SIg A была снижена и нормализовалась при выздоровлении, а титр лизоцима к исходу воспаления падал. У лиц, не страдающих алкоголизмом, уровень SIg A был повышен и нормализовался к выписке, активность лизоцима соответствовала норме.

6. При тяжелом течении затяжной пневмонии у алкоголиков наблюдается глубокое и стойкое изменение системного и местного иммунитета. Содержание C_3 , Ig G , лизоцима у них снижено, отмечена тенденция к снижению титра комплемента, уровней Ig M и Ig A . У больных, не страдающих алкоголизмом, активность лизоцима и содержание Ig G так же снижены. При выздоровлении титр комплемента и уровень Ig M у них повышались, а содержание Ig G оставалось на исходном уровне.

7. В промывных водах бронхов больных с тяжелым течением затяжной пневмонии установлено повышение концентрации сывороточного Ig A независимо от признаков алкоголизма. У алкоголиков заболевание отличалось стойко сниженным содержанием SIg A , низкой активностью лизоцима, отсутствием нарастания Ig G . У

больных, не злоупотребляющих алкоголем, концентрация Ig G и Ig A были повышены. Значения секреторного Ig A и лизоцима восстанавливались до нормы при выздоровлении.

8. В процессе затяжной пневмонии, как на это указывает градиент концентрации, происходит перераспределение антимикробных белков между кровью и бронхиальным секретом, которое при тяжелом течении болезни, особенно у алкоголиков, имеет существенные отклонения от доброкачественного типа, что затягивает элиминацию возбудителя и разрешение патологического процесса.

9. Показатели обмена коллагена при хроническом алкоголизме I-II стадии не отличались от таковых у здоровых. Развитие пневмонии приводит к однотипному повышению их уровня в начальный период болезни в обеих группах. При клиническом и рентгенологическом выздоровлении показатели метаболизма коллагена снижались. В случаях неблагоприятного течения затяжной пневмонии с последующим формированием пневмофиброза уровень показателей, прежде всего пептидосвязанного оксипролина и общего оксипролина мочи, возрастали, что может быть расценено как критерий незавершенности воспаления и как доклинический признак формирования пневмофиброза в зоне воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностическое обследование больных затяжной пневмонией должно включать комплексную оценку состояния общего и местного иммунитета. Большую информативность в диагностике различных форм затяжной пневмонии имеет определение иммуноглобулинов классов M, G, A и лизоцима крови, секреторного Ig A , лизоцима в трахеобронхиальных смывах, а также МКИ, ЛНИ, ГК Ig G , A, лизоцима.

2. В лечении больных затяжной пневмонией, отягощенной хроническим алкоголизмом, необходимо включать иммунокорректирующие препараты, учитывая исходную недостаточность иммунной системы у алкоголиков.

3. В комплекс обязательных обследований при затяжной пневмонии следует включать исследование содержания свободного, пептидосвязанного оксипролина крови и общего оксипролина мочи. Понижение их уровня в динамике заболевания можно расценивать как прогностически благоприятный признак. Напротив, увеличение содержания пептидосвязанного оксипролина крови и общего оксипро-

лина мочи следует расценивать как критерий незавершенности воспалительного процесса в легких и как доклинический признак формирования пневмофиброза в зоне пневмонии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Спектр иммуноглобулинов и динамика оксипролина крови и мочи у больных затяжной пневмонией, злоупотребляющих алкоголем. — // Клиническая физиология и эпидемиология заболеваний почек и легких. — Вильнюс, 1979. — С.69-72.
2. Динамика некоторых иммунологических показателей при затяжных пневмониях // Вопросы иммунологии (Тез.докл. I Белорусской иммунологич.конференции. — Витебск, 1982. — С.66-67. (Совместно с Л.И.Каскевичем и Н.А.Израитель).
3. Изменение лизоцим-нейтрофильного индекса у больных затяжной пневмонией пожилого возраста // I съезд Белорусского общества геронтологов и гериатров (Тез.докл. — Минск, 1983. — С.43-44. (Совместно с Л.И.Каскевичем и Н.А.Израитель).
4. Влияние хронического алкоголизма на некоторые патогенетические механизмы затяжной пневмонии // Тез.докл. УП республ. съезда терапевтов Белорусской ССР. — Минск, 1984. — С.35-36. (Совместно с Н.А.Израитель и Л.И.Каскевичем).
5. Влияние хронического алкоголизма на состояние местного иммунитета при затяжной пневмонии // УП съезд гигиенистов и санитарных врачей, УП съезд микробиологов, эпидемиологов и паразитологов, II съезд инфекционистов Белоруссии (материалы объединенного съезда научных обществ. — Витебск, 1984. — С.220. (Совместно с Н.А.Израитель, Л.И.Каскевичем).
6. Динамика лизоцим-нейтрофильного индекса при затяжной пневмонии. — Здравоохранение Белоруссии. — 1984. — № II. — С.48-50. (Совместно с Н.А.Израитель, Л.И.Каскевичем, Л.П.Титовым).
7. Особенности метаболизма коллагена при затяжной пневмонии на фоне хронического алкоголизма I-II стадии // Тез.докл. УП республ.съезда терапевтов Белорусской ССР. — Минск, 1984. — С.37-38. (Совместно с В.П.Молчановой и В.С.Андреевой).
8. Применение иммунокорректирующей терапии при тяжелой форме затяжной пневмонии // Механизмы адаптации и компенсации, методы их тренировки, контроля и стимуляции. — Минск, 1985. — С.136-137. (Совместно с И.П.Даниловым, Н.А.Израитель, Л.И.Каскевичем).

Подписано к печати 23.12.86. АТ 077 СЛ. - Формат 60x84 1/16.
Усл. печ. л. 1,16. Тираж 100 экз. Бесплатно. Заказ 02511.
ППП БелНИИИТИ. 220004, Минск, пр. Машерова, 23.