

11. *Miyauchi A., Hiramane C., Tanaka S., Hojo K.* Differential effects of a single dose of cyclophosphamide on T cell subsets of the thymus and spleen in mice: flow cytofluorometry analysis // *J. Tohoku. Exp. Med.* 1990. № 2. P. 147-167.
12. *Strauss G., Osen W., Debatin K.* Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs // *Clin. Exp. Immunol.* 2002. №2. P. 255-266.

МЕРКУЛОВА ЛАРИСА МИХАЙЛОВНА родилась в 1940 г. Окончила Самарский медицинский институт. Заслуженный деятель науки ЧР, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой функциональной и лабораторной диагностики Чувашского госуниверситета. Имеет более 170 научных работ в области радиобиологии, гистологии, физиологии и терапии.

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ родился в 1974 г. Окончил медицинский факультет Чувашского госуниверситета, факультет иностранных языков Чувашского государственного педагогического университета. Доктор медицинских наук, доцент кафедры функциональной и лабораторной диагностики Чувашского госуниверситета. Имеет 75 научных работ в области гистологии, иммунологии и физиологии.

МИХАЙЛОВА МАРИНА НИКОЛАЕВНА родилась в 1974 г. Окончила Чувашский государственный университет. Ассистент кафедры нормальной и топографической анатомии Чувашского университета. Имеет 6 работ в области гистологии.

УДК 616.24 – 002.17: 612.017.1

Г.Г. МУСАЛИМОВА, В.Н. САПЕРОВ, Л.М. КАРЗАКОВА

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИММУНОТЕРАПИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ПНЕВМОНИЙ

Пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. Заболеваемость пневмонией составляет 10-15 случаев на 1000 населения в год [5,8,14]. Внебольничные пневмонии – самая большая группа пневмоний, с которой ежедневно приходится сталкиваться практическому врачу в амбулаторной практике и в каждом терапевтическом стационаре. Наиболее частой причиной внебольничных пневмоний является *Streptococcus pneumoniae* (30-50%) [5,8,14]. Однако все большее значение среди этиологических факторов внебольничной пневмонии в последние годы придается так называемым атипичным микроорганизмам, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila (Chlamidia) pneumoniae*, на долю которых приходится от 8 до 25 % случаев заболевания [6,7,9,12].

Mycoplasma pneumoniae и *Chlamydophila pneumoniae* являются внутриклеточными возбудителями и, по мнению ряда исследователей, могут дли-

тельно персистировать в клетках эпителия, лимфоглоточном кольце, способствовать развитию аллергии, обуславливать более тяжелое течение неспецифических заболеваний легких и являться причиной обострения хронической бронхолегочной патологии у взрослых [7,9,12]. Они не выявляются при микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму, при стандартном бактериологическом посеве мокроты или крови [1,7,12]. Поэтому диагностика микоплазменных и хламидийных пневмоний основывается, в первую очередь, на клинико-рентгенологических данных и подтверждается серологически или полимеразно-цепной реакцией – ПЦР.

По данным литературы известно, что клиническая картина микоплазменных и хламидийных пневмоний отличается от характерных проявлений типичной бактериальной пневмонии. Обычно эти пневмонии начинаются с респираторного синдрома, проявляющегося трахеобронхитом, назофарингитом, ларингитом; протекают с субфебрильной температурой тела, малопродуктивным, мучительным кашлем, скудными аускультативными данными; характеризуются нетипичными лабораторными показателями – отсутствием лейкоцитоза, нейтрофильного сдвига в белой крови и рентгеноморфологическими изменениями – усилением легочного рисунка, перибронхиальной или субсегментарной инфильтрацией, а также наличием в клинике внелегочных проявлений – кожных, суставных, гематологических, гастроэнтерологических, неврологических и других [6,7,9,12]. Диагноз микоплазменной и/или хламидийной пневмонии нередко вызывает затруднение и у 30-40 % заболевших устанавливается лишь в конце первой недели болезни, и чаще всего больные проходят под ошибочными клиническими диагнозами бронхита, трахеита и ОРЗ [7,9,12].

Наблюдаются значительные трудности и в лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний. Имеются единичные работы, свидетельствующие о том, что у лиц, переболевших пневмонией микоплазменной или хламидийной пневмониями, отмечались повторные инфекции дыхательных путей, протекающие с обструкцией, тенденцией к затяжному течению и рецидивированию [15]. Это связано с тем, что их развитие, как правило, происходит на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленной развитием иммунного дефицита. При этом микоплазмы и хламидии на разных стадиях развития располагаются как внутриклеточно, так и внеклеточно, что требует для их элиминации участия гуморальных и клеточных механизмов иммунитета [12]. Большинство антимикробных средств действует преимущественно на внеклеточную форму возбудителей. В связи с этим при микоплазменной и хламидийной пневмониях необходимо использовать антимикробные препараты, способные проникать внутрь клетки. Но и в этой ситуации создаются условия для персистенции возбудителя, диссеминации его в организме, хронизации процесса, формирования осложнений. Однако применение этих антимикробных средств без иммунокорригирующей терапии

у многих больных приводит лишь к временному подавлению возбудителей; на фоне такой терапии происходят сохранение и даже усугубление иммунологических расстройств, что повышает риск рецидива заболеваний [11].

Поэтому большой интерес представляют изучение клинико-рентгенологической картины, внелегочных проявлений и иммунологических изменений у больных пневмониями микоплазменной и хламидийной этиологии и разработка комплексного подхода к терапии этих пневмоний, включающей помимо антимикробных средств, препараты, направленные на коррекцию иммунного ответа.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение клинко-иммунологических особенностей и эффективности иммунотерапии с использованием ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2 человека) в комплексном лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний.

Материалы и методы исследования. В пульмонологическом отделении многопрофильной городской больницы (МУЗ «Городская больница №4») г. Чебоксары с подозрением на атипичную (микоплазменную или хламидийную) пневмонию первоначально было отобрано 90 больных с внебольничной пневмонией. Проведенное в дальнейшем исследование концентраций специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в сыворотке крови обследуемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) позволило обнаружить у 44 больных ($73,3 \pm 5,7$ %) специфические антитела классов IgM и/или IgG к *Mycoplasma pneumoniae*, у 16 пациентов ($26,7 \pm 5,7$ %) – к *Chlamydomphila pneumoniae*. Возраст больных варьировал от 15 до 63 лет (средний возраст – $30,85 \pm 1,6$ лет). Среди больных было 24 мужчины и 36 женщин.

Диагноз микоплазменной или хламидийной пневмоний устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества пульмонологов (2002) [8], Европейского респираторного общества (1998) [14] на основании учета анамнестических, клинических, рентгенологических данных и подтверждали обнаружением в сыворотке крови методом ИФА (тест-системы Medak Diagnostica, Германия) 4-кратного нарастания титра специфических IgM-, IgG-антител к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* [1,7,9].

В соответствии с целью исследования все больные были распределены на две группы, репрезентативные по возрасту, полу, тяжести болезни: I группа (основная) – 30 человек, включала 21 больного с микоплазменной пневмонией и 9 больных с хламидийной пневмонией; II группа (контрольная) – 30 человек, включала 23 больных с микоплазменной пневмонией и 7 больных с хламидийной пневмонией. В контрольной группе проводили стандартное лечение: эритромицин по 600 мг внутривенно капельно через каждые 8 часов в течение 3 дней с последующим переходом на прием внутрь по 500 мг через каждые 6 часов. Курс лечения составлял

14 дней. Наряду с этим назначали дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию (солевые растворы до 800-1000 мл/сутки, гемодез 200-400 мл/сутки, 5% глюкоза 400-800 мл/сутки, аскорбиновая кислота 2 г/сутки), 2,4% эуфиллин по 5 мл внутривенно один раз в сутки, бромгексин 48 мг/сутки. В основной группе больные, наряду со стандартным лечением, получали иммуномодулирующую терапию ронколейкином. Ронколейкин (ООО «Биотех», г. Санкт-Петербург, Россия) вводили по 500 000 МЕ внутривенно капельно на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида двукратно с интервалом в 72 часа.

Всем больным наряду с общеклиническим исследованием проводили оценку иммунного статуса до и после лечения (на 2-й и 10-12-й дни). Исследование иммунного статуса включало определение показателей клеточного иммунитета (CD3+/-, CD4+/-, CD8+/-, CD25+/-, CD71+ - лимфоциты, CD4+/CD8+), гуморального иммунитета (CD20+ - лимфоциты, концентрация IgG, IgA, IgM, ЦИК) и фагоцитоза. Кроме того, определяли число CD16+/- и CD95+ - клеток. Объектом исследования служила периферическая кровь. Венозную кровь забирали утром натощак в объеме 12 мл в пробирку с гепарином (20 ЕД/мл). Одновременно производили забор 5 мл венозной крови в сухую пробирку для последующего определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК.

Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина по методу А. Воузм (1968) [13]. Процентное содержание CD3+/-, CD4+/-, CD8+/-, CD16+/-, CD20+, CD25+/-, CD71+/-, CD95+ - лимфоцитов оценивали методом иммунофлюоресценции с помощью соответствующих моноклональных антител ООО «Сорбент» (Москва) согласно стандартной методике (1995) [10].

Содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов G, A, M, отражающих функциональное состояние В-системы иммунитета, определяли методом иммунодиффузии в геле по Манчини (1965) [2], уровень ЦИК в сыворотке крови - по стандартной методике с использованием полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6 000 Д (1981) [2].

Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали в стандартном латекс-методе (1995) с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа [10].

Результаты исследований в основной группе сравнивали с данными, полученными при лечении больных контрольной группы. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов, рентгенологической картины и иммунологических показателей. В течение 6 месяцев после выписки из стационара больные находились на диспансерном наблюдении, в процессе которого проводили общеклинические исследования и контроль титров специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* и/или *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке крови.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием разработанных для этого класса вычислительных машин пакетов программ в среде Exel 7.0 и STATISTICA for Windows 6.0.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика. В ходе проведенных нами исследований выявлено, что для больных микоплазменной и хламидийной пневмониями характерна поздняя госпитализация: лишь 11,7% заболевших госпитализировано в первые три дня от начала заболевания. При этом среди заболевших микоплазменной пневмонией преобладали лица молодого возраста (возраст больных варьировал от 15 до 39 лет, средний возраст составил $25,2 \pm 1,1$ лет), среди больных хламидийной пневмонией - лица зрелого возраста (возраст больных варьировал от 31 до 63 лет, средний возраст составил $46,4 \pm 2,3$ лет, $p < 0,001$).

Анализ клинического течения показал, что у большинства обследованных как микоплазменной, так и хламидийной пневмонией заболевание началось постепенно с поражения верхних дыхательных путей – ринита, фарингита, ларингита, ухудшения общего состояния, познабливания, повышения температуры тела, максимальной подъем которой нередко приходился на 3-6-й день (табл.1). Длительность лихорадочного периода колебалась от 3 до 22 дней и зависела от сроков госпитализации и начала этиотропного лечения. При хламидийной пневмонии у больных температура тела повышалась до $37,85 \pm 0,09^\circ\text{C}$, при микоплазменной – до $38,65 \pm 0,08^\circ\text{C}$, $p < 0,001$. Ринит чаще всего встречался у больных хламидийной пневмонией ($75,0 \pm 10,8$ %, $p < 0,001$), который, как и кашель, чаще появлялся с 1-го дня болезни и выражался у большинства обследованных в заложенности носа, нарушении носового дыхания (табл. 1). У части больных наблюдались небольшие или умеренные слизисто-серозные или слизисто-гнойные выделения из носа. У пациентов же с микоплазменной пневмонией, наоборот, наблюдались явления фарингита, ларингита, проявляющиеся осиплостью голоса, гиперемией ротоглотки ($77,3 \pm 6,3$ %, $p < 0,05$).

Одним из самых ранних, характерных и постоянных признаков при микоплазменной и хламидийной пневмониях был кашель, который возникал одновременно с лихорадкой и наблюдался у всех больных. Частота встречаемости сухого и влажного кашля у больных с микоплазменной и хламидийной пневмониями достоверно не отличалась (табл. 1). Однако у заболевших микоплазменной пневмонией чаще отмечался надсадный, мучительный, приступообразный кашель с последующим выделением скудной слизистой мокроты, у больных хламидийной пневмонией – продолжительный сухой или с труднотделяемой слизисто-гнойной мокротой. С применением эритромицина кашель быстро уменьшался и исчезал. На боль в грудной клетке жаловались 34 из 60 пациентов атипичной пневмо-

нией, причем у 1/2 из них боль была кратковременной, нерезкой и возникла на 5-9-й день пневмонии. При сильном мучительном кашле в результате напряжения иногда появлялись боли в подреберьях и мышцах живота.

Из внелегочных проявлений при микоплазменной пневмонии чаще отмечались миалгия, осиплость голоса, макуло-папулезная сыпь, явления желудочно-кишечного дискомфорта, при хламидийной пневмонии – артралгия, ринит (табл.1).

При физикальном обследовании у пациентов микоплазменной и хламидийной пневмониями изменения в легких, характерные для уплотнения легочной ткани, определялись не всегда (табл.1). В частности укорочение перкуторного звука наблюдалось соответственно у 68,2% и 68,8% больных микоплазменной и хламидийной пневмониями. Оно всегда выявлялось у больных с сегментарной, полисегментарной, долевой пневмонией и лишь у 1/3 пациентов с перибронхиальной инфильтрацией. Локализация перкуторных изменений была разнообразной, но чаще укорочение перкуторного звука определялось в задненижних отделах легких. У больных микоплазменной пневмонией над зоной поражения одинаково часто выслушивалось как жесткое, так и ослабленное дыхание, сухие и разнокалиберные, преимущественно средне- и крупнопузырчатые влажные хрипы. У больных хламидийной пневмонией чаще выслушивалось ослабленное дыхание и влажные хрипы, реже жесткое дыхание и сухие хрипы.

Большое значение в распознавании пневмоний имеет рентгенологическое исследование. У больных с микоплазменной и хламидийной пневмониями при рентгенографии органов грудной клетки выявлялись как типичные пневмонические инфильтрации, так и интерстициальные изменения. При микоплазменных пневмониях чаще наблюдались двустороннее поражение легких с усилением легочного рисунка и перибронхиальной инфильтрацией, при хламидийных пневмониях, наоборот, – чаще полисегментарная инфильтрация и реже интерстициальные изменения (табл. 2).

Изучение результатов общего анализа крови показало, что при микоплазменной и хламидийной пневмониях у большинства обследованных отмечалось нормальное количество лейкоцитов ($7,4 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$) и почти у всех – умеренное повышение СОЭ ($38,6 \pm 1,6$ мм/ч при микоплазменной и $45,4 \pm 2,3$ мм/ч при хламидийной пневмониях $p < 0,05$).

Таким образом, по данным нашего исследования, микоплазменные пневмонии возникают у лиц молодого возраста (средний возраст больных $25,2 \pm 1,1$ лет), начинаются с ларингита, трахеобронхита и реже фарингита, протекают на фоне умеренного повышения температуры тела ($38,6 \pm 0,1^\circ\text{C}$), клинически проявляются приступообразным, мучительным кашлем ($93,2 \pm 3,8\%$) и такими внелегочными симптомами, как миалгия ($63,6\%$), боли в ($7,6 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$), рентгенологически интерстициальными изменениями ($68,2\%$). Хламидийные же пневмонии возникают у лиц старших возрастных групп ($46,4 \pm 2,3$ лет), развиваются постепенно на фоне невыраженной

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинического проявления пневмоний
микоплазменной и хламидийной этиологии

Признаки	Микоплазменные пневмонии $P \pm m_p\%$, n=44	Хламидийные пневмонии $P \pm m_p\%$, n=16	Достоверность различий $p <$
Начало болезни:			
- острое	43,2 $\pm$ 7,5	25 $\pm$ 10,8	-
- постепенное	56,8 $\pm$ 7,5	75 $\pm$ 10,8	-
Температура тела:			
- 37,1 - 37,9 °C	4,6 $\pm$ 3,1	68,7 $\pm$ 11,6	0,001
- 38,0 - 38,9 °C	47,7 $\pm$ 7,5	31,3 $\pm$ 11,6	-
- 39,0 - 39,9 °C	47,7 $\pm$ 7,5	0 $\pm$ 20,0	0,001 ϕ
- > 40,0 °C	0 $\pm$ 8,3	0 $\pm$ 20,0	-
Головная боль	63,6 $\pm$ 7,3	50 $\pm$ 12,5	-
Осиплость голоса	77,3 $\pm$ 6,3	50 $\pm$ 12,5	0,05 χ^2
Ринит	15,9 $\pm$ 5,5	75 $\pm$ 10,8	0,001
Кашель:			
- сухой	65,9 $\pm$ 7,2	43,7 $\pm$ 12,4	-
- влажный	34,1 $\pm$ 7,2	56,3 $\pm$ 12,4	-
Приступообразный ка- шель	93,2 $\pm$ 3,8	62,5 $\pm$ 12,9	0,05
Боли в грудной клетке	56,8 $\pm$ 7,5	56,3 $\pm$ 12,4	-
Характер мокроты:			
- слизистая	45,5 $\pm$ 7,5	18,8 $\pm$ 9,8	0,05
- слизисто-гнойная	11,4 $\pm$ 4,8	37,5 $\pm$ 12,1	0,05
- гнойная	0 $\pm$ 8,3	0 $\pm$ 20,0	-
Внелегочные симптомы:			
- отит	11,4 $\pm$ 4,8	0 $\pm$ 20,0	
- макуло-папулезная сыпь	22,7 $\pm$ 6,3	0 $\pm$ 20,0	0,05 ϕ
- артралгия	2,3 $\pm$ 2,2	25 $\pm$ 10,8	0,05
- боли в животе	25 $\pm$ 6,5	6,3 $\pm$ 6,1	0,05
- тошнота	13,6 $\pm$ 5,2	6,3 $\pm$ 6,1	-
- рвота	6,8 $\pm$ 3,8	0 $\pm$ 20,0	-
- диарея	6,8 $\pm$ 3,8	0 $\pm$ 20,0	-
- миалгия	63,6 $\pm$ 7,3	31,3 $\pm$ 11,6	0,05 χ^2
Перкуторный звук:			
- легочной	31,8 $\pm$ 7,0	31,2 $\pm$ 11,6	-
- притупление	68,2 $\pm$ 7,0	68,8 $\pm$ 11,6	-

Окончание таблицы 1

Дыхание:			
- везикулярное	2,3±2,2	6,2±6,1	-
- жесткое	40,9±7,4	25±10,8	-
- ослабленное везикулярное	56,8±7,5	68,8±11,6	-
Хрипы:			
- отсутствие	9,1±4,3	12,5±8,3	-
- влажные и/или крепитация	22,7±6,3	62,5±12,1	0,01
- сухие	20,5±6,1	6,3±6,1	-
- сухие и влажные	47,7±7,5	18,8±9,7	0,05

Таблица 2

Сравнительная характеристика рентгенологической картины легких у больных микоплазменной и хламидийной пневмонией

Признаки	Микоплазменные пневмонии Р± m _p %, n=44	Хламидийные пневмонии Р± m _p %, n=16	Достоверность различий p<
Норма	4,5±3,1	6,3±6,1	-
Усиление легочного рисунка			
- ограниченное	9,1±4,3	12,5±8,3	-
- распространенное	13,6±5,2	18,8±9,8	-
Усиление легочного рисунка с перибронхиальной, периваскулярной инфильтрацией	45,5±7,5	12,5±8,3	0,01
Пневмоническая инфильтрация:			
- сегментарная	4,6±3,1	6,3±6,1	-
- полисегментарная	13,6±5,2	31,2±11,6	0,05
- долевая	9,1±4,3	12,5±8,3	-
Локализация пневмонической инфильтрации:			
- правосторонняя	61,4±7,3	31,3±11,6	0,05
- левосторонняя	11,4±4,8	50±12,5	0,01
- двусторонняя	27,3±6,7	18,8±9,8	-
Выпот в плевральную полость	0±8,3	6,3±6,1	-
Сухой плеврит	9,1±4,3	12,5±8,3	-

лихорадки (37,85±0,2°C), проявляются продолжительным кашлем, который может быть сухим (43,7%) или со слизистой, слизисто-гнойной мокротой (56,7%) и в большинстве случаев сопровождаются ринитом, назофарингитом,

реже ларингитом, а также такими внелегочными симптомами, как миалгия (50,0%), артралгия (25,5%), характеризуются инфильтративными (62,5%) и интерстициальными (37,5%) изменениями при рентгенологическом исследовании, а также большим увеличением СОЭ (до $42,5 \pm 2,5$ мм/ч) в общем анализе крови.

Иммунный статус. Результаты определения показателей иммунного статуса больных микоплазменной и хламидийной пневмониями в сравнении с региональными нормами у здоровых лиц [4] представлены в табл. 3, из которой видно, что у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями имеются сдвиги во всех звеньях иммунитета. В частности, достоверно снижены показатели CD3+-лимфоцитов, CD4+-лимфоцитов, абсолютное количество CD8+-лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс. Кроме того, у больных увеличено число клеток, экспрессирующих CD95+. Абсолютное количество CD71+-лимфоцитов, напротив, уменьшено. Также снижено и абсолютное число CD25+-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину-2 (ИЛ-2). Анализ показателей гуморального звена выявил достоверное повышение концентрации IgM, уровня ЦИК на фоне увеличения относительного количества CD20+ (В-лимфоцитов).

Таким образом, у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями выявлено изменение количественных параметров иммунного статуса. Наряду с этим обнаружены сдвиги и в показателях функционального состояния Т-лимфоцитов, проявляющиеся снижением пролиферативной активности (уменьшение абсолютного количества CD71+-лимфоцитов), нарушением экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (снижение числа CD25+- лимфоцитов). Параллельно с изменениями в Т-клеточном звене установлены сдвиги и в гуморальном звене иммунитета, о чем свидетельствуют увеличение В-лимфоцитов (CD20+) и повышение уровней IgM и ЦИК.

При сравнении иммунологических показателей больных микоплазменной и хламидийной пневмонией между собой обращало на себя внимание то, что при той и другой пневмонии наблюдается снижение количественных и функциональных параметров иммунного статуса (табл.3). Однако у больных хламидийной пневмонией в большей степени уменьшалось абсолютное количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с микоплазменной пневмонией. Помимо этого у обследованных хламидийной пневмонией отмечалось менее выраженная активация гуморального звена иммунитета по сравнению с соответствующими показателями больных микоплазменной пневмонией (табл. 3). В частности, у больных хламидийной пневмонией в меньшей степени повышались абсолютное количество В-лимфоцитов и уровень ЦИК. Следовательно, данные нашего исследования свидетельствуют о том, что при хламидийной пневмонии происходит более выраженное угнетение Т-клеточного звена иммунитета, при микоплазменной же пневмонии на фоне Т-клеточной иммунодепрессии происходит более

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей иммунного статуса больных пневмонией микоплазменной, хламидийной этиологии и здоровых лиц

Показатели		Здоровые M±m, n=40	Микоплазменная пневмония M±m, n=44	Хламидийная пневмония M±m, n=16	Достовер- ность раз- личий p<
		1	2	3	2-3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		5,4±0,2	7,5±0,3***	6,9±0,2***	0,05 (p _{K-S})
Лимфоциты	%	36,45±0,98	37,0±0,9	34,2±2,0	-
	10 ⁹ /л	1,98±0,09	1,75±0,07*	1,4±0,1***	0,01
CD3+ (Т-лимфоциты)	%	62,6±0,7	49,7±1,1***	47,2±2,1***	-
	10 ⁹ /л	1,33±0,096	0,86±0,04**	0,66±0,05***	0,01
CD4+ (Т-хелперы)	%	40,5±1,2	29,6±0,8***	27,5±1,8***	-
	10 ⁹ /л	0,81±0,05	0,51±0,02 ***	0,38±0,04***	0,01
CD8+ (цитотоксиче- ские Т- лимфоциты)	%	24,54±0,87	23,9±0,8	21,2±1,6	-
	10 ⁹ /л	0,51±0,04	0,41±0,02*	0,29±0,03 ***	0,01
CD4+/CD8+		1,77±0,11	1,31±0,05***	1,4±0,1**	-
CD16+ (NK)	%	17,7±1,2	18,1±0,8	19,6±1,7	-
	10 ⁹ /л	0,35±0,03	0,31±0,02	0,27±0,03	-
CD25+ (рецептор к IL-2)	%	5,0±0,5	3,7±0,4*	4,0±0,6*	-
	10 ⁹ /л	0,096±0,01	0,062±0,005**	0,050±0,005***	-
CD71+ (пролиферир. кл)	%	6,23±0,38	5,1±0,5	6,5±1,5	-
	10 ⁹ /л	0,122±0,01	0,087±0,01*	0,077±0,013**	-
CD95+ (рецептор апоптоза)	%	1,4±0,1	1,8±0,2	1,9±0,2	-
	10 ⁹ /л	0,030±0,006	0,031±0,003	0,027±0,003	-
CD20+ (В- лимфоциты)	%	12,6±0,8	15,1±0,5**	14,2±1,4*	-
	10 ⁹ /л	0,24±0,03	0,26±0,01	0,20±0,03	0,01
IgM, г/л		1,11±0,06	1,70±0,08***	1,6±0,1***	-
IgG, г/л		13,5±0,6	13,1±0,6	14,4±1,2	-
IgA, г/л		2,7±0,1	2,5±0,2	3,2±0,5	-
Фагоцитарный индекс, %		54,2±1,5	56,4±1,1	56,6±2,4	-
Фагоцитарное число		4,0±0,22	3,15±0,08***	3,0±0,1***	-
ЦИК, у.е		14,1±1,6	45,5±2,3***	40,6±4,8***	0,01(p _{w-w})

Примечание: * - p < 0,05; ** - p < 0,001; *** - p < 0,001 – достоверность различий по сравнению со средними показателями в группе здоровых.

выраженная активация гуморального звена иммунитета с повышением относительного содержания В-лимфоцитов, гиперпродукцией IgM и ЦИК.

На основании полученных результатов можно заключить, что микоплазменные и хламидийные пневмонии развиваются на фоне недостаточности Т-клеточного иммунитета, имеющего основное значение в иммунологических механизмах элиминации внутриклеточных микроорганизмов, к которым относятся хламидии и микоплазмы. На фоне угнетения Т-клеточного звена иммунитета у больных происходит компенсаторная активация гуморального звена иммунитета.

Основным медиатором клеточного иммунитета является ИЛ-2. Ему принадлежит решающая роль в активации иммунной системы и координированном функционировании её отдельных элементов. ИЛ-2 является ключевым звеном, определяющим развитие клеточного и гуморального иммунитета. ИЛ-2 продуцируется CD4⁺ позитивными лимфоцитами (Th0 и Th1) в ответ на антигенную стимуляцию или под влиянием активационного сигнала со стороны ИЛ-1. ИЛ-2 является прежде всего Т-клеточным ростовым фактором. Данный цитокин активирует процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и естественных киллеров, регулирует экспрессию на цитоплазматических клеточных мембранах рецептора ИЛ-2R и других молекул рецепторов клеточной адгезии, а также продукцию самого ИЛ-2, IFN-g и других цитокинов [4,10]. Он проявляет разнообразные прямые и опосредованные эффекты в отношении функциональной активности различных клеток: Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров, моноцитов, В-лимфоцитов, гранулоцитов. ИЛ-2 не только восстанавливает количество иммунокомпетентных клеток, но и увеличивает их функциональную активность, в частности цитотоксичность специфических и естественных киллеров, а также активированных моноцитов. От этого медиатора зависит способность различных клеток к синтезу цитокинов и экспрессии молекул клеточной адгезии, способность активированных плазматических клеток секретировать иммуноглобулины всех изотопов, и, наконец, ИЛ-2 повышает устойчивость клеток к программированной клеточной гибели - апоптозу.

Выявленные у обследуемых больных изменения в клеточном иммунитете можно связать с подавлением активности Th1 и нарушением продукции ИЛ-2, что приводит к изменению соотношения между клеточной и гуморальной составляющими иммунитета: клеточная супрессируется, а гуморальная активируется.

Данные иммунологического обследования послужили основанием для включения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в схему комплексного лечения больных микоплазменными и хламидийными пневмониями.

Клиническая эффективность. В основной группе, получавшей ронколейкин, ко 2-3-му дню у преобладающего большинства больных (80%) исчезали симптомы интоксикации. На фоне традиционной терапии на 3-й день эти признаки не определялись лишь у 6,7%, на 5-й – у 40% и на 7-й день – у 53,3%

пациентов. У больных основной группы уже после 1-й инъекции ронколейкина уменьшались проявления дыхательной недостаточности, кашель становился мягче, количество мокроты уменьшалось, физикальные данные также имели положительную динамику. Кроме того, у пациентов, получавших ронколейкин, нормализация температуры тела происходило в 2 раза быстрее (на $2,8 \pm 0,2$ день, $p < 0,001$), чем у больных на фоне традиционной терапии (на $5,7 \pm 0,4$ день). Также быстрее регрессировали и острофазовые показатели крови. Положительная рентгенологическая динамика к 12-му дню лечения наблюдалась у 86,7% пациентов, получавших комплексное лечение с включением ронколейкина, и лишь у 26,7% больных - на фоне традиционной терапии. Кроме того, включение ронколейкина в комплексную терапию позволило сократить сроки лечения больных в условиях стационара с $17,93 \pm 0,91$ (показатель койко/дней контрольной группы) до $14,93 \pm 0,48$ дней ($p < 0,001$).

Динамика показателей иммунного статуса. Клинический эффект сочетался с улучшением, а в ряде случаев восстановлением до нормы исходно измененных иммунологических показателей (табл. 4). На фоне комплексной терапии с включением ронколейкина у 96,7% больных повышалось количество зрелых Т-лимфоцитов. К концу курса лечения относительное и абсолютное число CD3+-лимфоцитов у больных основной группы было достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов контрольной группы (табл. 4).

У всех пациентов основной группы относительное содержание Т-хелперов (CD4+) возрастало, и к концу лечения его среднее значение приблизилось к показателю здоровых лиц. Абсолютное количество Т-хелперов увеличилось к концу лечения почти в два раза.

У больных, получавших ронколейкин, к концу лечения достоверно увеличивалось абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, а в контрольной группе, наоборот, уменьшался показатель как относительного, так и абсолютного значения этих клеток (табл. 4).

После проведенной иммунокоррекции ронколейкином у 93,3% пациентов наблюдалась нормализация иммунорегуляторного индекса. У этих больных к концу лечения он был достоверно выше, чем в группе больных, не получавших ронколейкин (табл. 4).

На фоне терапии с применением ронколейкина у 96,7% больных повышалась плотность рецепторов к ИЛ-2. При стандартном лечении содержание CD25+ оставалось без изменения.

В процессе лечения уровень CD71+- лимфоцитов возрастал в обеих группах. Однако в группе пациентов, получавших ронколейкин, абсолютное значение клеток с этим фенотипом было достоверно выше, чем у больных, получавших обычное лечение ($p < 0,005$). У больных основной группы также достоверно увеличивалось абсолютное количество натуральных киллеров.

Содержание рецепторов апоптоза (CD95+) имело тенденцию к снижению в обеих группах. Однако на фоне ронколейкина этот показатель уменьшался в большей степени (табл. 4).

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей у больных с пневмонией микоплазменной и хламидийной этиологии на фоне различных методов лечения

		Лечение без ронколейкина М±m, n=30		Достоверность различий p<	Лечение с включением ронколейкина М±m, n=30		Достоверность различий p<	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
		1	2		4	5		
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л		7,5±0,3	6,2±0,3	0,01	7,2±0,3	5,7±0,2	0,001	-
Лимфоциты	%	37,2±0,9	39,9±0,8	0,05	35,3±1,4	38,5±1,0	0,04 p _w	-
	10 ⁹ /л	1,62±0,05	1,72±0,03		1,68±0,11	2,07±0,09	0,01	0,001
CD3+ (Т-лимфоциты)	%	49,0±1,4	44,9±0,9	0,05	49,0±1,4	63,3±0,9	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	0,80±0,03	0,77±0,02	-	0,82±0,06	1,31±0,06	0,001	0,001
CD4+ (Т-хелперы)	%	29,0±1,1	24,6±0,9	0,01	29,1±1,0	39,0±0,8	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	0,47±0,02	0,42±0,02	0,001 p _w	0,49±0,04	0,80±0,04	0,001	0,001
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	%	23,2±1,0	20,3±0,7	0,05	23,1±1,2	25,0±0,8	-	0,001
	10 ⁹ /л	0,37±0,02	0,35±0,01	0,01 p _w	0,38±0,03	0,51±0,02	0,001	0,001
CD4/CD8		1,30±0,06	1,25±0,005	0,01 p _w	1,34±0,07	1,6±0,06	0,01	0,001 p _{m-u}
CD16+-лимфоциты (NK)	%	18,5±1,1	18,7±0,6	-	18,5±1,0	19,1±1,3	-	0,04 p _{m-u}
	10 ⁹ /л	0,30±0,02	0,32±0,01	0,05 p _w	0,31±0,03	0,39±0,03	0,05	0,03
CD25+-лимфоциты (рецептор к ИЛ-2)	%	3,7±0,4	4,2±0,5	-	3,9±0,4	8,2±1,3	0,01	0,01
	10 ⁹ /л	0,06±0,006	0,07±0,008	-	0,06±0,006	0,16±0,02	0,001	0,001
CD71+-лимфоциты (пролифер. кл.)	%	5,6±0,6	7,0±0,5	0,01 p _w	5,3±0,9	8,2±0,7	0,01	-
	10 ⁹ /л	0,09±0,01	0,12±0,01	0,01 p _w	0,08±0,01	0,17±0,02	0,001	0,01
CD95+-лимфоциты (рецептор апоптоза)	%	1,9±0,2	1,5±0,1	-	1,8±0,2	1,1±0,1	0,01	0,01 p _{m-u}
	10 ⁹ /л	0,031±0,004	0,026±0,002	-	0,03±0,003	0,02±0,002	0,05 p _w	0,01
D20+ (В-лимфоциты)	%	15,2±0,7	15,0±0,5		14,5±0,8	12,4±0,6	0,05	0,01
	10 ⁹ /л	0,25±0,01	0,26±0,01	-	0,24±0,02	0,26±0,02	-	-

Окончание таблицы 4

Ig M, г/л	1,71±0,08	1,71±0,06	-	1,6±0,1	1,11±0,06	0,001	0,001
Ig G, г/л	13,1±0,9	14,6±0,5	0,05 _{p_w}	13,7±0,6	10,6±0,3	0,001	0,001
Ig A, г/л	2,6±0,3	2,0±0,1	0,05	2,8±0,3	2,2±0,1	0,05 _{p_w}	-

Анализ полученных данных показывает, что комплексная терапия с включением ронколейкина приводила к восстановлению ранее сниженных показателей Т-системы иммунитета: число Т-лимфоцитов повысилось на 29,2% и достигло показателя здоровых лиц, уровень Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов увеличились соответственно на 34% и 8,2% с параллельным увеличением иммунорегуляторного индекса на 19,4%. Особо демонстративно увеличение плотности рецепторов к ИЛ-2. Этот показатель возрос на 74,5%, превысив значение в группе здоровых.

В результате комплексной терапии с включением ронколейкина наблюдалась положительная динамика показателей не только клеточного, но и гуморального иммунитета. Достоверно снизились уровни IgM, IgG, IgA, ЦИК и В-лимфоцитов (табл. 4). У пациентов, не получавших ронколейкин, положительная динамика наблюдалась со стороны меньшего числа показателей (относительное число В-лимфоцитов, уровень ЦИК и IgA), при этом она была менее выраженной. Кроме того, у больных контрольной группы отмечено достоверное повышение уровня IgG. У больных основной группы фагоцитарная активность нейтрофилов не изменялась, в то время как в контрольной группе наблюдалось достоверное повышение фагоцитарного индекса (табл. 4).

Таким образом, включение ронколейкина в комплексную терапию приводило к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета и снижению напряжения гуморальной системы иммунитета. В отличие от этого у больных контрольной группы происходило усугубление Т-клеточной депрессии, повышались фагоцитарная активность нейтрофилов и уровень IgG. По-видимому, недостаточность антиинфекционной защиты против хламидии и микоплазмы, связанной с ослаблением Т-клеточного иммунитета, приводит к персистенции инфекции в организме пациентов, а в иммунной системе – к сохранению активности фагоцитоза а также гуморального иммунитета в форме усиленной продукции антител IgG.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что за время диспансерного наблюдения рецидивы заболевания имели место у 8 (26,7%) больных, не получавших ронколейкин, и лишь у одного (3,3%), получавшего ронколейкин. У 93,3% (28) обследуемых по истечении трех месяцев после лечения ронколейкином отсутствовали специфические антитела к Му-

coplasma pneumoniae и/или *Chlamydophila pneumoniae* в сыворотке крови, в то время как в контрольной группе у 40% (12) больных в сыворотке крови определялись антитела IgG к изучаемым микроорганизмам в диагностических титрах. Полученные данные можно объяснить тем, что цитокиноterapia ронколейкином, восстанавливая исходно угнетенное клеточное звено иммунитета, в комбинации с антимикробными препаратами приводит к элиминации возбудителя заболевания, уменьшению частоты возникновения рецидивов и случаев хронизации инфекционного процесса. Традиционная терапия без иммунокоррекции, напротив, усугубляет недостаточность Т-клеточного иммунитета, что способствует длительной персистенции и репродукции возбудителей, развитию повторных рецидивов и хронизации процесса. Лабораторным подтверждением персистенции инфекции у больных, не получавших иммунотерапию, является сохранение активности гуморального иммунитета (повышение уровня общего IgG, обнаружение специфических антител IgG) и фагоцитоза.

Таким образом, включение ронколейкина в комплексное лечение микоплазменных и хламидийных пневмоний демонстрирует четкий иммунологический эффект. Последний сочетается с выраженным клиническим эффектом, проявляющимся сокращением сроков достижения клинко-лабораторной ремиссии в среднем на 3 койко/дня, уменьшением проявления дыхательной недостаточности, интоксикационных симптомов через 1-3 суток после начала лечения, сокращением лихорадочного периода в два раза, четкой положительной рентгенологической динамикой к 12-му дню лечения у 86,7% больных; значительным уменьшением вероятности развития повторных рецидивов и хронизации процесса.

Выводы

1. Для микоплазменных пневмоний характерно возникновение у лиц в возрасте от 15 до 35 лет, наличие мучительного сухого кашля, нормальное количество лейкоцитов в периферической крови и преимущественно интерстициальные изменения при рентгенографическом исследовании, а также внелегочные симптомы - ларингит, миалгия, кожная сыпь, желудочно-кишечные расстройства.

2. Хламидийные пневмонии развиваются у лиц в возрасте от 31 до 63 лет, характеризуются наличием продолжительного, чаще продуктивного кашля, внелегочных симптомов - ринита, назофарингита, миалгии, артралгии, отсутствием лейкоцитоза в периферической крови. При рентгенографическом исследовании выявляются как инфильтративные, так и интерстициальные изменения.

3. Микоплазменная и хламидийная пневмонии сопровождаются депрессией Т-клеточного звена иммунитета со снижением функциональной активности Т-лимфоцитов, а также компенсаторной активацией гумораль-

ного звена иммунитета с увеличением количества В-лимфоцитов, уровней IgM и ЦИК.

4. На фоне традиционной терапии происходит усугубление Т-клеточной депрессии, что создает условия для персистенции возбудителя и повышает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса.

5. Включение препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексное лечение больных микоплазменной и хламидийной пневмониями повышает исходно сниженные показатели клеточного иммунитета и функциональную активность Т-лимфоцитов, нормализует соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов, стабилизирует гуморальный иммунитет.

6. Использование ронколейкина в комплексном лечении больных микоплазменной и хламидийной пневмониями значительно сокращает длительность клинических симптомов и сроки лечения, уменьшает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса.

7. Полученный клинико-иммунологический эффект свидетельствует о целесообразности применения ронколейкина в комплексной терапии больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

Литература

1. Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. №4. С. 65-72.
2. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных компонентов в крови онкологических больных // Лабораторное дело. 1981. №8. С. 493-496.
3. Карзакова Л.М., Ванькина Н.Н., Борисова Л.В., Мучукова О.М., Андреева И.И. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно населенной зоне Чувашии // Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней: Тез. докл. к науч.-практ. конф. (Чебоксары). Чебоксары, 1999. С. 38.
4. Лобзин Ю.В., Козлов В.К., Журкин А.Т., Елькин А.В., Тимченко В.Н., Смирнов М.Н. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001. №1. С. 19-35.
5. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии // CONSILIUM medicum. 2000. Т.2, №10. С. 396-400.
6. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии // Русский медицинский журнал. 2002. Т.10, №20. С. 915-918.
7. Новиков В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний // CONSILIUM medicum. 2001. Т.3, №12. С. 569-574.
8. Проект практических рекомендаций МЗ РФ. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. М., 2002. 51 с.
9. Синопольников А.И. Атипичная пневмония // Русский медицинский журнал. 2002. Т.10, №23. С. 1080-1085.
10. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М., 1995.
12. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. Mycoplasma pneumoniae и Chlamydia pneumoniae инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Казань, 2001. 64 с.

13. *Boym A.* Separation of leucocytes from blood und bone marrow // Scand J Clin. Lab. Invest. 1968. V. 21, Suppl. 87. P. 77-82.
14. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study in Community-acquired Pneumonia (ESCAP) Committee // Eur Resp J. 1998. № 11. P. 986-991.
15. *Kawamoto M., Oshita Y., Yoshida H. et al.* Two cases hypoxemic acute broncholitits due to *Mycoplasma pneumoniae* // Kansenshogaku Zasshi. 2000. V. 74, № 3. P. 259-263.

МУСАЛИМОВА ГУЛЬСИНА ГАБДУЛЛОВНА родилась в 1975 г. Окончила Чувашский государственный университет. Ассистент кафедры внутренних болезней Чувашского университета. Область научных интересов – пульмонология и иммунодефицитные состояния. Имеет 21 публикацию.

САПЕРОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ родился в 1931 г. Окончил Горьковский медицинский институт. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Чувашского государственного университета. Область научных интересов – пульмонология, эндокринология, гематология, физиотерапия. Имеет 396 публикаций.

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА родилась в 1958 г. Окончила Чувашский государственный университет. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Чувашского университета. Область научных интересов – иммунодефицитные состояния и экологическая иммунология. Имеет 39 публикаций.
