

Г.Г.Мусалимова, В.Н.Саперов, Л.М.Карзакова, В.А.Кичигин

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ПНЕВМОНИЯХ

Кафедра внутренних болезней Чувашского государственного
университета им. И.Н.Ульянова, г. Чебоксары

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF RONCOLEUKIN IN PNEUMONIA CAUSED
BY MYCOPLASMA AND CHLAMYDIA**

G.G.Musalimova, V.N.Saperov, L.M.Karzakova, V.A.Kichigin

Summary

The purpose of our investigation was clinical and immunological analysis of effectiveness of recombinant human interleukine-2 (Roncoleukin) in complex treatment of pneumonias caused by Mycoplasma and Chlamydia. There were 60 people under investigation, 44 of them had pneumonia caused by Mycoplasma and 16 had pneumonia caused by Chlamydia. They were divided into 2 groups. The patients received typical treatment (macrolides, detoxicating and antioxidant therapy, bronchodilators, mucolytics) and the 2-nd group patients also received immunity-modulating therapy: intravenous infusion of Roncoleukin 500 000 IU twice with the 72 h interval. The patients with pneumonias caused by Mycoplasma and Chlamydia were revealed to have T-cell immunity depression and compensatory activation of humoral response. The typical therapy resulted in stimulation of the T-cell response. The treatment with Roncoleukin led to the normalization of principal quantitative and functional parameters of T-cell immunity and stability of the humoral response. The elimination of the immunity disorders correlated with a considerable clinical effect.

Резюме

Целью исследования явилось клинко-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкина) в комплексном лечении микоплазменной и хламидийной пневмоний. В исследовании участвовали 60 пациентов: 44 с микоплазменной и 16 с хламидийной пневмониями. Обследуемые были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали стандартную терапию (макролиды, дезинтоксикационную, антиоксидантную терапию, отхаркивающие средства); пациенты 2-й группы помимо стандартной получали иммуномодулирующую терапию Ронколейкином по 500 000 МЕ внутривенно, капельно, двухкратно, с интервалом в 72 ч. У больных микоплазменной и хламидийной пневмониями установлены угнетение Т-клеточного звена иммунитета, компенсаторная активация гуморального звена иммунитета. На фоне стандартной терапии происходило угуглубление Т-клеточной депрессии. Комплексная терапия с включением Ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета, стабилизировала гуморальный иммунитет. Устранение иммунологических расстройств сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

Пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания [1-3]. Эпидемиологическая ситуация последних лет характеризуется увеличением этиологической значимости возбудителей атипичных пневмоний, вызываемых *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, на долю которых приходится от 8 до 25 % всех случаев заболевания [2-5].

В настоящее время разработаны чувствительные методы этиологической диагностики этих пневмоний и имеются эффективные средства для их лечения — макролиды, фторхинолоны и тетрациклины [4-9].

Несмотря на это, наблюдаются значительные трудности в лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний [5, 9]. Это связано с тем, что их развитие, как правило, происходит на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленного угнетением иммунитета [10, 11]. Микоплазмы и хламидии на разных стадиях развития располагаются как внутриклеточно, так и внеклеточно, что требует для их элиминации участия гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. Большинство антимикробных средств действуют преимущественно на внеклеточную форму возбудителей. В этой

ситуации создаются условия для персистенции возбудителя, диссеминации его в организме, хронизации процесса, формирования осложнений. Кроме того, применение антимикробных средств без иммунокорректирующей терапии у многих больных приводит лишь к временному подавлению возбудителей; происходит сохранение и даже усугубление иммунологических расстройств [12, 13]. Все это требует комплексного подхода к терапии пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии, включающей помимо антимикробных средств препараты, направленные на коррекцию иммунного ответа.

Целью работы явилось изучение эффективности иммунотерапии с использованием Ронколейкина (рекомбинантного ИЛ-2 человека) в комплексном лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний.

Материалы и методы исследования

За период наблюдения (с ноября 2001 г. по май 2003 г.) в пульмонологическом отделении многопрофильной городской больницы (МУЗ "Городская больница № 4", г. Чебоксары) были зарегистрированы 60 случаев атипичной пневмонии: у 44 больных ($73,3 \pm 5,7\%$) — микоплазменной, у 16 ($26,7 \pm 5,7\%$) — хламидийной этиологии. Возраст больных варьировался от 15 до 63 лет (средний возраст — $30,85 \pm 1,6$ года). Среди больных — 24 мужчины и 36 женщин.

Диагнозы микоплазменная и хламидийная пневмония устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества пульмологов (2002) [2], Европейского респираторного общества (1998) [3], на основании анамнестических, клинических и рентгенологических данных, и подтверждали обнаружением в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (тест-системы *Medak Diagnostica*, Германия) 4-кратного нарастания титра специфических IgM-, IgG-антител к *Mycoplasma pneumoniae* и / или *Chlamydomphila pneumoniae* [2, 6–8].

Все обследуемые были разделены на 2 группы, репрезентативные по возрасту, полу, тяжести болезни: 1-я группа (основная) — 30 человек, включала в себя 21 больного с микоплазменной пневмонией и 9 — с хламидийной пневмонией; 2-я группа (контрольная) — 30 человек, включала в себя 23 больных с микоплазменной пневмонией и 7 — с хламидийной пневмонией. В контрольной группе проводили стандартное лечение: эритромицин по 600 мг в течение 3 дней внутривенно, капельно, через каждые 8 ч с последующим переходом на прием внутрь по 500 мг через каждые 6 ч. Курс лечения составлял 14 дней. Наряду с этим назначали дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию (солевые растворы — до 800–1 000 мл/сут., гемодез — 200–400 мл/сут., 5 % глюкоза — 400–800 мл/сут., аскорбиновая кислота — 2 г/сут.), 2,4 % эуфиллин — по 5 мл внутривенно 1 раз в сутки, бромгексин — 48 мг/сут. В основной

группе больные наряду со стандартным лечением получали иммуномодулирующую терапию Ронколейкином. Ронколейкин (ООО "Биотех", Санкт-Петербург) вводили по 500 000 МЕ внутривенно капельно на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида двукратно с интервалом в 72 ч.

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 пробирки 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 фикола-верографина по методу *A. Boym* (1968) [14]. 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) [15].

Содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов G, A, M, отражающих функциональное состояние В-системы иммунитета, определяли методом иммунодиффузии в геле по Манчини (1965) [16], уровень ЦИК в сыворотке крови — по стандартной методике с использованием полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6 000 Д (1981) [16].

Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали в стандартном латекс-методе (1995) с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа [15].

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 мес. 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 *Chlamydomphila 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 — *Excel 7.0* и *Statistica for Windows 6.0*.

Определяли следующие параметры описательной статистики: число наблюдений (n), минимальное и максимальное значение изучаемого признака, среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), относительные величины (P) и их ошибки (m_p). При сравнении двух выборок для оценки достоверности различий применяли t -критерий Стьюдента (p). Если имело место так называемое неправильное распределение, то использовали непараметрические критерии: для сравнения двух независимых выборок — критерий Манна-Уитни (p_{m-u}) или Вальда-Волфовица (p_{w-w}), для анализа различий между связанными выборками — критерий Вилкоксона (p_w) [17]. Различия между выборками считали достоверными при $p, p_{m-u}, p_{w-w}, p_w < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика

Для больных микоплазменной и хламидийной пневмониями характерна поздняя госпитализация: лишь 11,7 % заболевших госпитализированы в первые 3 дня от начала заболевания. У большинства обследованных заболевание начиналось подостро с респираторного синдрома, проявлявшегося назофарингитом, трахеобронхитом, ларингитом. Субфебрильная температура наблюдалась у 23,3 % больных, лихорадка более 38 °C — у 76,7 % обследуемых. Кашель отмечался у всех пациентов: сухой — у 43,3 %, с отхождением небольшого количества мокроты — у 56,7 %. У 45 % больных имелась одышка. У 33,3 % обследуемых выслушивались локальные влажные мелкопузырчатые хрипы, у 40 % — сочетание локальных влажных и рассеянных сухих хрипов и только диффузные сухие хрипы — у 16,7 %; у остальных больных аускультативные изменения в легких не выявлялись. В общем анализе крови отмечалось умеренное повышение СОЭ (в среднем до $38,58 \pm 1,56$ мм/ч) при среднем значении лейкоцитов $7,4 \pm 0,2 \times 10^9$ /л. У 5 % больных при стандартном рентгенографическом исследовании отклонений от нормы не выявлено, у 21,7 % обследуемых определялось усиление легочного рисунка, у 36,6 % — усиление легочного рисунка с перибронхиальной инфильтрацией, в 5 % случаях — сегментарная и в 21,7 % — полисегментарная инфильтрация; в 10 % инфильтрация имела долевого характер. При исследовании сыворотки крови на специфические антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и / или *Chlamydothyla pneumoniae* обнаружены IgM в 81,7 % случаях и IgG в 18,3 % в диагностически значимых титрах.

Иммунный статус

Результаты определения показателей иммунного статуса больных микоплазменной и хламидийной пневмониями в сравнении с региональными нормами у здоровых лиц [17] представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что у больных микоплазменной и хла-

мидийной пневмониями имеются сдвиги во всех звеньях иммунитета. В частности, достоверно снижены показатели CD3+-лимфоцитов ($49,0 \pm 1,0$ %, $0,83 \pm 0,04 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$), CD4+-лимфоцитов ($29,1 \pm 0,7$ %, $0,49 \pm 0,03 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$), абсолютное количество CD8+-лимфоцитов ($0,39 \pm 0,02 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) и иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ ($1,32 \pm 0,05$; $p < 0,001$). Кроме того, у больных увеличено число клеток, экспрессирующих CD95+ ($1,9 \pm 0,1$ %, $0,031 \pm 0,002 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$). Абсолютное количество CD71+-лимфоцитов, напротив, уменьшено ($0,087 \pm 0,009 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$). Также снижено и абсолютное число CD25+-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину-2 (ИЛ-2) ($0,074 \pm 0,007 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$). Анализ показателей гуморального звена выявил достоверное повышение концентрации IgM до $1,67 \pm 0,07$ г/л ($p < 0,001$), уровня ЦИК до $44,2 \pm 2,1$ у. е. ($p < 0,001$) на фоне увеличения относительного количества CD20+ (В-лимфоцитов) до $15,5 \pm 0,6$ % ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями выявлено изменение количественных параметров иммунного статуса: уменьшение числа лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Наряду с этим обнаружены сдвиги 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 свидетельствует увеличение В-лимфоцитов (CD20+) и повышение уровней 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 ее 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. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Он влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофа-

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей иммунного статуса больных микоплазменной и хламидийной пневмониями и здоровых лиц

Показатели		Здоровые $M \pm m, n = 40$	Микоплазменные и хламидийные пневмонии $M \pm m, n = 60$	Достоверность различий $p <$
Лейкоциты, $\times 10^9 / л$		$5,21 \pm 0,17$	$7,3 \pm 0,2$	0,001
Лимфоциты	%	$36,8 \pm 0,8$	$36,3 \pm 0,8$	—
	$10^9 / л$	$1,93 \pm 0,07$	$1,70 \pm 0,08$	0,05
CD3+ (Т-лимфоциты)	%	$62,4 \pm 0,7$	$49,0 \pm 1,0$	0,001
	$10^9 / л$	$1,25 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,04$	0,001
CD4+ (Т-хелперы)	%	$41,96 \pm 2,71$	$29,1 \pm 0,7$	0,001
	$10^9 / л$	$0,76 \pm 0,04$	$0,49 \pm 0,03$	0,001
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	%	$23,9 \pm 0,6$	$23,2 \pm 0,8$	—
	$10^9 / л$	$0,49 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,02$	0,05
CD4/CD8		$1,72 \pm 0,06$	$1,32 \pm 0,05$	0,001
CD16+-лимфоциты (NK)	%	$16,98 \pm 0,8$	$18,5 \pm 0,7$	—
	$10^9 / л$	$0,34 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	—
CD25+-лимфоциты (рецептор к ИЛ-2)	%	$4,9 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,4$	—
	$10^9 / л$	$0,101 \pm 0,012$	$0,074 \pm 0,007$	0,05 p_{m-u}
CD71+-лимфоциты (пролиферир. клетки)	%	$6,23 \pm 0,38$	$5,5 \pm 0,6$	—
	$10^9 / л$	$0,118 \pm 0,008$	$0,087 \pm 0,009$	0,05
CD95+-лимфоциты (рецептор апоптоза)	%	$1,09 \pm 0,19$	$1,9 \pm 0,1$	0,05
	$10^9 / л$	$0,022 \pm 0,005$	$0,031 \pm 0,002$	0,05
CD20+ (В-лимфоциты)	%	$11,4 \pm 0,6$	$15,5 \pm 0,6$	0,001
	$10^9 / л$	$0,22 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,02$	—
Ig M, г/л		$0,99 \pm 0,03$	$1,67 \pm 0,07$	0,001
Ig G, г/л		$12,4 \pm 0,5$	$13,4 \pm 0,6$	—
Ig A, г/л		$2,5 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2$	—
Фагоцитарный индекс, %		$54,24 \pm 1,45$	$56,5 \pm 1,0$	—
Фагоцитарное число		$2,93 \pm 0,17$	$3,12 \pm 0,07$	—
ЦИК, у. е.		$14,13 \pm 1,63$	$44,2 \pm 2,1$	0,001

гов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 ускоряет продукцию и секрецию не менее десятка других цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов), а также продукцию и секрецию иммуноглобулинов В-клетками [10–13].

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 ко 2–3-му дню у преобладающего большинства больных (80 %) симптомы интоксикации не определялись. На фоне традиционной терапии на 3-й день эти признаки исчезали 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 происходила 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 $17,93 \pm 0,91$ койко-дней (показатель контрольной группы) до $14,93 \pm 0,48$ ($p < 0,001$).

Динамика показателей иммунного статуса

Клинический эффект сочетался с улучшением, а в ряде случаев с восстановлением до нормы исходно

измененных иммунологических показателей (табл. 2). 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. 2).

У всех пациентов основной группы относительное содержание Т-хелперов (CD4+) возрастало, и к концу лечения его средний показатель достигал $39,0 \pm 0,8$ %, против $24,6 \pm 0,9$ % в контрольной группе ($p < 0,001$). Абсолютное количество Т-хелперов увеличилось почти в 2 раза и на 12-й день лечения

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных с пневмонией микоплазменной и хламидийной этиологии под влиянием различных методов лечения

Показатели		Лечение без Ронколейкина $M \pm m, n = 30$		Достоверность различий $p <$	Лечение с включением Ронколейкина $M \pm m, n = 30$		Достоверность различий $p <$	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
		1	2		4	5		
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$		$7,5 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	0,01	$7,2 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,2$	0,001	—
Лимфоциты	%	$37,2 \pm 0,9$	$39,9 \pm 0,8$	0,05	$35,3 \pm 1,4$	$38,5 \pm 1,0$	0,04 p_w	—
	$10^9/\text{л}$	$1,68 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,03$	0,03 p_w	$1,72 \pm 0,12$	$2,07 \pm 0,09$	0,05	0,001
CD3+	%	$49,0 \pm 1,4$	$44,9 \pm 0,9$	0,05	$49,0 \pm 1,4$	$63,3 \pm 0,9$	0,001	0,001
(Т-лимфоциты)	$10^9/\text{л}$	$0,82 \pm 0,05$	$0,77 \pm 0,02$	—	$0,8 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,001	0,001
CD4+	%	$29,0 \pm 1,1$	$24,6 \pm 0,9$	0,01	$29,1 \pm 1,0$	$39,0 \pm 0,8$	0,001	0,001
(Т-хелперы)	$10^9/\text{л}$	$0,49 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,02$	0,001 p_w	$0,50 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,04$	0,001	0,001
CD8+	%	$23,2 \pm 1,0$	$20,3 \pm 0,7$	0,05	$23,1 \pm 1,2$	$25,0 \pm 0,8$	—	0,001
(цитотоксические Т-лимфоциты)	$10^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,01$	0,003 p_w	$0,39 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,02$	0,001	0,001
CD4/CD8		$1,30 \pm 0,06$	$1,25 \pm 0,005$	0,01 p_w	$1,34 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,06$	0,01	
0,001 p_{m-u}								
CD16+-лимфоциты	%	$18,5 \pm 1,1$	$18,7 \pm 0,6$	—	$18,5 \pm 1,0$	$19,1 \pm 1,3$	—	0,04 p_{m-u}
(NK)	$10^9/\text{л}$	$0,31 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01$	—	$0,31 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,03$	0,03 p_w	0,03
CD25+-лимфоциты	%	$4,8 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,5$	—	$4,7 \pm 0,7$	$8,2 \pm 1,3$	0,05	0,006
(рецептор к ИЛ-2)	$10^9/\text{л}$	$0,08 \pm 0,05$	$0,07 \pm 0,01$	—	$0,07 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$	0,001	0,001
CD71+-лимфоциты	%	$5,6 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,5$	0,007 p_w	$5,3 \pm 0,9$	$8,2 \pm 0,7$	0,05	—
	$10^9/\text{л}$	$0,10 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	0,02 p_w	$0,08 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	0,001	0,005
CD95+-лимфоциты	%	$1,9 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$	—	$1,8 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	0,01	0,01 p_{m-u}
(рецептор апоптоза)	$10^9/\text{л}$	$0,032 \pm 0,004$	$0,026 \pm 0,002$	—	$0,03 \pm 0,003$	$0,02 \pm 0,002$	0,03 p_w	0,003
CD20	%	$15,6 \pm 0,8$	$14,5 \pm 0,5$	0,03 p_w	$15,5 \pm 0,9$	$13,0 \pm 0,6$	0,05	—
(В-лимфоциты)	$10^9/\text{л}$	$0,26 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,01$	—	$0,27 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,02$	—	—
Ig M, г/л		$1,71 \pm 0,08$	$1,71 \pm 0,06$	—	$1,6 \pm 0,1$	$1,11 \pm 0,06$	0,001	0,001
Ig G, г/л		$13,1 \pm 0,9$	$14,6 \pm 0,5$	0,05 p_w	$13,7 \pm 0,6$	$10,6 \pm 0,3$	0,001	0,001
Ig A, г/л		$2,6 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,1$	0,05	$2,8 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,1$	0,05 p_w	—
Фагоцитарный индекс, %		$56,5 \pm 1,2$	$62,9 \pm 0,9$	0,001	$56,4 \pm 1,6$	$58,8 \pm 1,6$	—	0,03
Фагоцитарное число		$3,11 \pm 0,09$	$3,66 \pm 0,08$	0,001	$3,1 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$	0,001	0,04 p_{m-u}
ЦИК, у. е.		$44,2 \pm 3,7$	$31,3 \pm 1,2$	0,01	$44,2 \pm 2,1$	$18,8 \pm 1,2$	0,001	0,001

составило $0,80 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, против $0,42 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ — в группе без применения Ронколейкина ($p < 0,001$).

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.

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 ($p_{\text{m-u}} < 0,001$) (табл. 2).

На фоне терапии с применением Ронколейкина у 96,7 % больных повышалась плотность рецепторов к ИЛ-2, и к 10-му дню лечения среднее значение этого показателя составило $8,2 \pm 1,3$ % (в группе без Ронколейкина — $4,2 \pm 0,5$ %; $p < 0,006$). 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 достоверно увеличивалось абсолютное количество натуральных киллеров: к концу курса уровень CD16+ составил $0,39 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, против $0,32 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ — в контрольной группе ($p < 0,03$).

Содержание рецепторов апоптоза (CD95+) имело тенденцию к снижению в обеих группах. Однако на фоне применения Ронколейкина этот показатель уменьшался в большей степени: с $1,8 \pm 0,2$ % до $1,1 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$); в контрольной группе — с $1,9 \pm 0,2$ % до $1,5 \pm 0,1$ %.

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, уровни 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. 2). У пациентов, не получавших Ронколейкин, положительная динамика наблюдалась со стороны меньшего числа показателей (относительное число В-лимфоци-

тов, уровень ЦИК и IgA), при этом она была менее выраженной. Кроме того, у больных контрольной группы отмечено достоверное увеличение уровня IgG. У больных основной группы фагоцитарная активность нейтрофилов не изменялась, в то время как в контрольной группе наблюдалось достоверное повышение фагоцитарного индекса (табл. 2).

Таким образом, комплексная терапия с включением Ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета. Параллельно снижалась активность 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 и 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 1 (3,3 %), получавшего Ронколейкин. У 93,3 % (28) обследуемых по истечении 3 мес. после лечения Ронколейкином отсутствовали специфические антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и/или *Chlamydomphila 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 цитокино-терапия 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, который сочетается с выраженным клиническим эффектом, проявляющимся сокращением сроков достижения клинко-лабораторной ремиссии (в среднем на 3 койко-дня), уменьшением проявлений дыхательной недостаточности, интоксикационных

симптомов через 1–3 суток после начала лечения, сокращением лихорадочного периода в 2 раза, четкой положительной рентгенологической динамикой к 12 дню лечения у 86,7 % больных; значительным уменьшением вероятности развития повторных рецидивов и хронизации процесса.

Выводы

1. У больных микоплазменной и хламидийной пневмониями установлена депрессия Т-клеточного звена иммунитета со снижением функциональной активности Т-лимфоцитов, а также компенсаторная активация гуморального звена иммунитета с увеличением количества В-лимфоцитов уровней IgM и ЦИК.
2. На фоне традиционной терапии происходит углубление Т-клеточной депрессии, что создает условия для персистенции возбудителя и повышает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса.
3. Включение препарата Ронколейкин 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.
4. 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.
5. Полученный клинико-иммунологический эффект свидетельствует о целесообразности применения Ронколейкина в комплексной терапии больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии. Consilium Medicum 2000; 2 (10): 396–400.
2. Проект практических рекомендаций МЗ РФ. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. М.; 2002.
3. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study in Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. Eur. Respir. J. 1998; 11: 986–991.
4. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журн. 2002; 10 (20): 915–918.
5. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Казань; 2001.
6. Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции. Иммунопатол. аллергол. инфектол. 2000; 4: 65–72.
7. Бурова А.А., Маликов В.Е., Павлова И.П., Бойченко М.Н. Лабораторная диагностика инфекций нижних отделов респираторного тракта хламидийной природы. Кремлевск. мед. Клин. вест. 1999; 4: 22–24.
8. Новиков В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний. Consilium Medicum 2001; 3 (12): 569–574.
9. Синопальников А.И. Атипичная пневмония. Рус. мед. журн. 2002; 10 (23): 1080–1085.
10. Симбирцева А.С. (ред.) Справочник по иммунотерапии для практического врача. СПб.: Диалог; 2002.
11. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина; 2000.
12. Лобзин Ю.В., Козлов В.К., Журкин А.Т. и др. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2001; 1: 19–35.
13. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Корявченкова И.В., Кондрашова Н.М. В кн.: Цитокиноterapia острых пневмоний. Материалы Международной науч.-практ. школы-конф. "Цитокины. Воспаление. Иммунитет". СПб.; 2002; 1 (2): 35.
14. Boyt A. Separation of leucocytes from blood und bone marrow. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968; 21 (suppl. 87): 77–82.
15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М., 1995.
16. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных компонентов в крови онкологических больных. Лаб. дело 1981; 8: 493–496.
17. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л.: Медицина; 1964.

Поступила 04.11.03