

На правах рукописи

Мусалимова Гульсина Габдулловна

**Клинико-иммунологическая характеристика
микоплазменной и хламидийной пневмоний и оценка
эффективности иммунотерапии ронколейкином**

14.00.43 - Пульмонология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва

2004

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней
Чувашского государственного университета им. И.Н.Ульянова

Научные руководители:

заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,
профессор Сапёров В.Н.
кандидат медицинских наук, доцент Карзакова Л.М.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Даниляк И.Г.
доктор медицинских наук, профессор Новоженев В.Г.

Ведущая организация:

Центральный Научно-исследовательский
институт туберкулеза РАМН

Защита диссертации состоится «___» _____ 2004 г.
в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д. 208.053.01 в
Государственном Учреждении «Научно-исследовательский
институт пульмонологии» МЗ РФ по адресу: 105077 Москва,
ул. 11-я Парковая, д. 32/61

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Государственного Учреждения «Научно-исследовательский
институт пульмонологии» МЗ РФ

Автореферат разослан «___» _____ 2004 года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук

Васильева О.С.

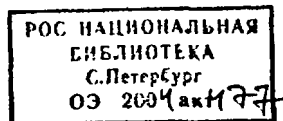
Общая характеристика работы

Актуальность темы

Пневмония является одним из самых распространенных заболеваний органов дыхания и регистрируется у 3-15 человек на 1000 населения в год (Авдеев С.Н., 2002; Дворецкий С.А., 2002; Чучалин А.Г. и др., 2002). По данным академика РАМН А.Г. Чучалина, ежегодно в России заболевают 1,5 миллиона человек (2002), а примерно в 60 % случаев заболевание остается нераспознанным. Актуальность проблемы пневмоний определяется также высокой летальностью при данном заболевании (5-21,9 %) и значительными трудовыми потерями в связи с временной и стойкой утратой трудоспособности (Новиков Ю.К., 2002; Чучалин А.Г. и др., 2002).

Самая большая группа пневмоний, с которой каждодневно приходится сталкиваться практическому врачу в амбулаторной практике и в стационаре - это внебольничные пневмонии. Определенное значение в этиологии внебольничных пневмоний в последние годы придается так называемым атипичным микроорганизмам, прежде всего *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae* (Чучалин А.Г. и др., 2002; Chambers S.T. et al., 1999; Freidman M.G. et al., 2000; Ishida T. et al., 2002; Woodhead M., 2002). Они занимают второе место среди возбудителей внебольничных пневмоний (после *Streptococcus pneumoniae*). По данным крупных эпидемиологических исследований, пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, составляют от 10 до 30 % всех случаев внебольничных пневмоний (Прозоровский С.В. и др., 1990; Чучалин А.Г. и др., 2002; Hauksdottir G.S. et al., 1998; Nagiwarra K. et al., 1999; Martinez M.A. et al., 1999).

Клиническая картина микоплазменной и хламидийной пневмоний отличается от таковой при классической пневмококковой пневмонии и, хотя в настоящее время разработаны чувствительные методы этиологической диагностики этих пневмоний, они в большинстве случаев своевременно не диагностируются и проходят под ошибочными клиническими диагнозами (бронхита, трахеита, ОРЗ и др.). В результате лечение назначается несвоевременно и без учета этиологического фактора, что приводит к затяжному течению и повышает риск развития осложнений и рецидивов заболевания (Прозоровский С.В. и др., 1992; Гапарян М.О., 1997; Berdal R.P., Scheel O., 1993).



С другой стороны, применение антимикробных средств этиотропной направленности (макролиды, фторхинолоны и тетрациклины) не приводит к полной элиминации возбудителя. В литературе указывается, что у лиц, переболевших пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, отмечались повторные инфекции дыхательных путей, протекающие с обструкцией; тенденцией к затяжному течению и рецидивированию (Kawamoto M: et al., 2000; Oshima M. et al., 2000). Это связано с тем, что микоплазмы и хламидии на разных стадиях развития располагаются как внутриклеточно, так и внеклеточно. Большинство же антимикробных средств действует преимущественно на внеклеточную форму возбудителя. В случае сохранения инфекционного агента внутри клеток хозяина создаются условия для персистенции и диссеминации возбудителя в организме и хронизации инфекционного процесса.

Для элиминации **В**нутриклеточных возбудителей необходимо⁴ участие всех звеньев иммунитета, но, прежде всего, клеточного звена (Кузьменко В.П., 1980; Санин А.В. и др., 1983; Караулов А.В., 2002). Применение антимикробных средств без иммунокорригирующей терапии у больных приводит лишь к временному подавлению возбудителей при сохранении и даже усугублении иммунологических расстройств, что повышает риск рецидива заболеваний (Колесников Л.В., 1981; Дворецкая С.А. и др., 2002). Все это требует комплексного подхода к терапии пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии, включающей помимо антимикробных средств препараты, направленные на коррекцию иммунного статуса.

Вышеизложенным продиктованы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить клинико-иммунологические особенности пневмоний, вызванных атипичными возбудителями, и оценить эффективность рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексном лечении больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные и рентгенологические особенности пневмоний, вызванных атипичными возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*) в сопоставлении

с таковыми при внебольничных пневмониях бактериальной этиологии.

2. Выявить характерные клинико-рентгенологические проявления у больных пневмониями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, в сравнительном аспекте.

3. Изучить иммунный статус у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями в сравнении с таковым у больных бактериальными пневмониями.

4. Провести сравнительный анализ иммунологических показателей у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

5. Изучить динамику клинико-иммунологических параметров под влиянием комплексного лечения, включающего рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин).

Научная новизна

1. Впервые проведено комплексное изучение показателей иммунного статуса (с использованием современных методик) в сопоставлении с клиническими проявлениями у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями. Установлено существенное угнетение Т-системы иммунитета на фоне компенсаторной активации гуморальной системы иммунитета у больных пневмониями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*.

2. Впервые представлена детальная характеристика различий в иммунных расстройствах у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями. Показано, что при микоплазменной пневмонии на фоне умеренной Т-клеточной иммунодепрессии происходит выраженная активация гуморального звена иммунитета с повышением относительного содержания В-лимфоцитов и уровня ЦИК, при хламидийной пневмонии - более значительное угнетение Т-клеточного звена и менее выраженная стимуляция гуморального звена иммунитета. Полученные данные внесли вклад в понимание патогенеза микоплазменной и хламидийной пневмоний и позволили связать особенности их клинического течения и возможность развития внегочных проявлений с выявленными иммунологическими нарушениями.

3. Патогенетически обосновано использование нового иммунотропного средства - рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексном лечении больных микоплазменной и хламидийной пневмониями. Впервые апробирована схема терапии ронколейкином у этих пациентов. По результатам изучения дина-

мики клинико-рентгенологических и лабораторных (в том числе иммунологических) показателей доказано преимущество терапии с применением ронколейкина в комплексном лечении больных микоплазменной и хламидийной пневмониями. Установлено, что комплексная терапия с включением ронколейкина снижает частоту рецидивов и риск развития хронизации микоплазменной и хламидийной инфекций.

Практическая значимость работы

Установлены диагностически значимые клинико-иммунологические критерии, позволяющие дифференцировать пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, от бактериальных пневмоний. Подтверждена высокая специфичность и чувствительность ИФА-метода в диагностике микоплазменной и хламидийной пневмоний.

Разработаны показания, дозировка и способ применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в лечении микоплазменной и хламидийной пневмоний, дана клинико-иммунологическая оценка эффективности препарата в комплексной терапии данного контингента больных. Предложенный метод комплексного лечения с включением иммунокорректирующей терапии ронколейкином у больных пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, позволяет в более короткие сроки купировать клинико-рентгенологические, лабораторные (в том числе серологические и иммунологические) признаки воспаления, сократить длительность антимикробной терапии и продолжительность стационарного лечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При пневмониях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* и *Synglydophila pneumoniae*, угнетается клеточное звено иммунитета и компенсаторно активируется гуморальный иммунитет. При хламидийной пневмонии на фоне более глубокой Т-клеточной депрессии определяется менее выраженная, чем при микоплазменной пневмонии, активация гуморального звена иммунитета.

2. При проведении общепринятой терапии (без иммунокоррекции) депрессия клеточного иммунитета у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями усугубляется, и создаются условия для персистенции возбудителя, хронизации процесса и возникновения рецидивов.

3. Под влиянием комплексного лечения с включением рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями повышаются исходно сниженные показатели клеточного иммунитета, и стабилизируются гуморальный иммунитет.

4. Использование ронколейкина в комплексном лечении больных пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, оказывает выраженный клинический эффект (сокращаются сроки лечения, уменьшается вероятность хронизации процесса и риск развития рецидивов).

Внедрение в практику

В процессе выполнения работы разработано и реализовано рационализаторское предложение (№ 1058 от 26 апреля 2003 г.).

Разработанные клиничко-рентгенологические и лабораторные критерии, а также комплексная терапия с применением рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) с учетом выявленных иммунологических нарушений используется для диагностики и лечения больных микоплазменной и хламидийной пневмониями в пульмонологических отделениях МУЗ «Городская больница № 4» г. Чебоксар и ГУЗ «Республиканская клиническая больница № 1» Чувашской Республики. Основные положения диссертации используются в процессе обучения на курсах повышения квалификации терапевтов, врачей общей практики и пульмонологов, клинических ординаторов и интернов, излагаются в лекционном курсе и на практических занятиях по факультетской терапии, госпитальной терапии и внутренним болезням студентам IV, V и VI курсов лечебного факультета Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. Они отражены в методических указаниях и учебных пособиях для студентов и врачей. Изданы методические рекомендации для врачей общей практики «Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клиничко-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия ронколейкином)».

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании Республиканского научно-медицинского общества терапевтов Чувашии (Чебоксары, 2002), научно-практической конференции, посвященной 25-летию МУЗ «Городская больница № 4» г. Чебоксар (Чебоксары, 2002), научно-практической конференции «Современ-

ные методы лечения и профилактики в сохранении и укреплении здоровья населения» (Чебоксары, 2003), заседании кафедры внутренних болезней Чувашского государственного университета (2003; 2004), совместном заседании кафедры внутренних болезней педиатрического факультета РГМУ и НИИ пульмонологии МЗ РФ (Москва, 2004).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, 2 методические рекомендации. В ходе выполнения диссертации оформлено рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописи, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. При работе над диссертацией использовано 233 источника литературы, из них 101 зарубежный. Текст диссертации иллюстрирован 12 рисунками и 19 таблицами.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Исследование проходило в 2000-2003 гг. на базе пульмонологического отделения МУЗ «Городская больница № 4» г. Чебоксар. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГОУ ВПО «Чувашский государственный имени И.Н. Ульянова».

Характеристика пациентов.

В исследование было включено 120 больных внебольничными пневмониями различной этиологии (80 пациентов с подозрением на пневмонию, вызванную атипичными возбудителями, и 40 больных бактериальными пневмониями), находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении многопрофильной городской больницы (МУЗ «Городская больница № 4» г. Чебоксар). Нами были отобраны 90 больных внебольничными пневмониями: из них 60 - пневмониями, вызванными атипичными возбудителями и 30 - пневмониями бактериальной этиологии с учетом следующих критериев.

Критерии включения в исследование:

1. Больные обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Установленный диагноз внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* и(или) *Chlamydomphila pneumoniae* (в соответствии с критериями Всероссийского общества пульмологов, 2002).

3. Установленный диагноз внебольничной пневмонии бактериальной этиологии (в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества пульмонологов, 2002).

4. Пациенты, не получавшие иммунокорригирующей терапии в течение шести месяцев.

5. Письменное добровольное согласие больного на участие в клиническом эксперименте.

Критерии исключения:

1. Пациенты с патологией органов дыхания, отличной от пневмонии (хронический бронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез и рак легких и др.).

2. Пациенты с сопутствующей патологией внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации (печеночная, почечная недостаточность, недостаточность кровообращения II-IV функциональных классов).

3. Пациенты, получавшие иммунокорригирующую терапию в течение последних шести месяцев, и лица с первичным иммунодефицитом.

4. Беременные и кормящие женщины.

5. Отсутствие согласия между врачом и пациентом.

Дизайн исследования.

Исследование состояло из четырех этапов:

1. На первом этапе изучалась клиническая картина пневмоний, вызванных атипичными возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*), в сопоставлении с таковой у больных бактериальными пневмониями. Исследование было сравнительным и параллельным.

Определение титра специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в сыворотке крови в группе обследуемых с подозрением на микоплазменную и(или) хламидийную пневмонию методом ИФА позволило обнаружить у 44 больных ($55 \pm 5,6$ %, здесь и далее $P \pm m_p$, %) специфические антитела классов IgM и(или) IgG к *Mycoplasma pneumoniae* и у 16 пациентов ($20 \pm 4,5$ %) - к *Chlamydomphila pneumoniae*. При этом у больных в 81,7 % случаях обнаруживались специфические IgM-антитела и 18,3 % - специфические IgG-антитела к *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydomphila pneumoniae* в диагностически значимых титрах. Наряду с антителами к атипичным возбудителям у 14 обследованных ($17,5 \pm 4,25$ %) при бактериологическом исследовании мокроты оп-

ределялись бактериальные возбудители в концентрациях более 10^6 /мл; у 6 пациентов ($7,5 \pm 2,9$ %) - только бактериальные возбудители, но в диагностически незначимых титрах. Полученные нами результаты свидетельствовали о том, что из 80 больных с подозрением на пневмонию, вызванную атипичными возбудителями, у 60 (75 %) диагностирована пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydomphila pneumoniae*. Проведенное через две недели исследование сыворотки крови последних на специфические IgM- и IgG-антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* выявило не менее чем четырехкратное нарастание антител, что окончательно подтвердило этиологию данных пневмоний.

В группе обследуемых с внебольничными бактериальными пневмониями (40 больных) при бактериологическом исследовании мокроты у 30 ($66,7 \pm 8,6$ %) пациентов в диагностически значимых концентрациях выделены бактериальные возбудители. В мокроте остальных 10 обследуемых ($33,3 \pm 8,6$ %) роста микрофлоры в диагностически значимых титрах не отмечено.

В результате в соответствии с задачами работы в исследование было включено 44 больных микоплазменной, 16 - хламидийной и 30 — внебольничными пневмониями бактериальной этиологии. Возраст пациентов варьировал от 18 до 63 лет, средний возраст составил $31,8 \pm 12,1$ года (здесь и далее $M \pm SD$). Среди обследованных было 47 мужчин и 43 женщины. В каждой группе пациентов проводился сравнительный анализ клинико-рентгенологической картины и лабораторно-инструментальных показателей.

II.¹ На втором этапе работы проводилось сравнительное, параллельное исследование иммунного статуса (анализ лейкограммы венозной крови, исследование клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза) у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями в сопоставлении с таковым у больных внебольничными бактериальными пневмониями.

III На третьем этапе проводилась сравнительная оценка показателей иммунного статуса у больных микоплазменной (44) и хламидийной (16) пневмониями. Исследование было сравнительным, параллельным.

IV. На четвертом этапе, проводилась сравнительная оценка эффективности общепринятой комплексной терапии и лечения с использованием ронколейкина у больных пневмониями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*. Исследование

было рандомизированным, сравнительным, контролируемым, параллельным. 60 пациентов микоплазменной и хламидийной пневмониями были распределены на две репрезентативные группы.

I группа (основная) - 30 человек, включала 21 больного микоплазменной пневмонией и 9 больных хламидийной пневмонией, получавших наряду с общепринятым комплексным лечением иммуномодулирующую терапию рекомбинантным интерлейкином-2 человека (ронколсикином). Средний возраст пациентов составил $30,0 \pm 11,1$ лет. Мужчин было 11 ($36,7 \pm 8,8$ %), женщин - 19 ($63,3 \pm 8,8$ %).

II группа (сравнимая) - 30 человек, включала 23 больных микоплазменной пневмонией и 7 больных хламидийной пневмонией, получавших общепринятое комплексное лечение. Средний возраст пациентов составил $31,7 \pm 13,1$ лет. Мужчин было 13 ($43,3 \pm 9,1$ %), женщин - 17 ($56,7 \pm 9,1$ %).

Общепринятое комплексное лечение включало в себя антимикробную терапию (эритромицин по 1 г внутривенно капельно через каждые 8 часов с последующим переходом на прием внутрь по 0,5 г через каждые 6 часов, курс лечения составлял 14 дней), дезинтоксикационные, антиоксидантные и отхаркивающие средства, при необходимости бронхолитики.

Сравнительную оценку эффективности лечения в каждой группе пациентов проводили по динамике клинических симптомов, рентгенологической картины и лабораторно-инструментальных, в том числе и иммунологических (на 12-16-й день лечения) показателей. Кроме этого, был проведен катamnестический анализ.

Методы исследования

Общеклиническое обследование включало в себя общий анализ крови и мочи, посев мокроты на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Также определялось содержание общего белка и белковых фракций, фибриногена, уровень билирубина и аминотрансфераз в сыворотке крови.

Рентгенологическое исследование. Рентгенография легких в двух проекциях проводилась всем обследуемым при поступлении, выписке из стационара и спустя три-шесть месяцев стационарного лечения.

Серологическая диагностика. На момент поступления, через две недели от начала терапии и через восемь недель после завершения лечения, у всех пациентов проводилось исследование сыворот-

ки крови на наличие специфических IgM- и IgG-антител к *Mycoplasma pneumoniae* (тест-система гELISA фирмы Savyon Diagnostics Ltd (Израиль)) и *Chlamydomphila pneumoniae* (тест-система гELISA фирмы MEDAC DIAGNOSTICA (Германия)). Острая инфекция констатировалась при наличии четырехкратного повышения титра IgA и IgG либо однократного повышения титра антител IgM $\geq 1:16$ к *Chlamydomphila pneumoniae* и IgM $\geq 1:32$ к *Mycoplasma pneumoniae*, IgG $\geq 1:512$ к *Chlamydomphila pneumoniae* и IgG $\geq 1:64$ к *Mycoplasma pneumoniae* или IgA $\geq 1:256$ к *Chlamydomphila pneumoniae*.

Иммунологическое обследование проводилось всем больным на 2-й и 12-15-й день пребывания в стационаре и включало определение показателей клеточного Иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+-лимфоциты, CD4+/CD8+), гуморального иммунитета (CD20+-лимфоциты, концентрация IgG, IgA, IgM, ЦИК) и фагоцитоза (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число). Кроме того, определялось число CD16+, CD25+, CD71+, CD95+ клеток.

Функциональное исследование. Всем больным в динамике (до и после лечения) проводилось исследование функции внешнего дыхания: спирография, пневмотахография (кривая «поток-объем») на аппарате Flowscreen фирмы Erich Jaeger (Германия). Оценивались показатели: VC, FVC, FEV₁, FEV₁/VC₁, PEF, ME_F₂₅, ME_F₅₀ и ME_F₇₅.

Статистические методы. Статистический анализ проводился с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа «Statistica v.6.0» (StatSoft Inc., 1984-2003, США) на персональном компьютере «Pentium IV 1700» в рабочей среде «Windows XP». Для определения достоверности различий использовались методы параметрического и непараметрического анализов.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-рентгенологическая и лабораторно-инструментальная характеристика больных микоплазменной и хламидийной пневмониями

По результатам нашего исследования, пневмонии, вызванные как атипичными, так и бактериальными возбудителями, чаще регистрировались в осенне-зимний период (81,7%) с преобладанием спорадических случаев заболеваний и наблюдались во всех возрастных группах. Однако микоплазменные пневмонии чаще, встречались у лиц молодого возраста (средний возраст составил

25,2±7,0 года), хламидийные - у лиц зрелого возраста (средний возраст 46,4±9,1 года).

Анализ клинического течения показал, что у большинства обследованных микоплазменной и хламидийной пневмониями заболевание начиналось постепенно (56,8 и 75 % соответственно, в среднем для обеих пневмоний 61,7±6,3 %, против 3,3 % при бактериальных пневмониях, $p < 0,001$) с поражения верхних дыхательных путей - ринита, фарингита, ларингита, ухудшения общего состояния, познабливания, повышения температуры тела, максимальный подъем которой нередко приходился на 3-6-й день. Температура тела при микоплазменной пневмонии в среднем повышалась до 38,65±0,08 °С, $p < 0,001$, при хламидийной - до 37,85±0,09 °С, при бактериальной - до 39,0±0,1 °С, $p < 0,01$ (табл. 1).

Ринит чаще всего встречался у больных хламидийной пневмонией (75,0±10,8 %, $p < 0,001$), появлялся он с 1-го дня болезни и выражался в заложенности носа, нарушении носового дыхания. У пациентов с микоплазменной пневмонией, в отличие от этого, наблюдались явления фарингита, ларингита, проявляющиеся осиплостью голоса, гиперемией ротоглотки (77,3±6,3 %, $p < 0,05$). Кашель наблюдался у всех больных и возникал одновременно с лихорадкой. Однако у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями достоверно чаще в течение длительного периода наблюдался *сухой* кашель (54,6 % и 56,3 % соответственно), у больных бактериальными пневмониями с первых дней заболевания имелся продуктивный кашель со слизисто-гноющей или гноющей мокротой (83,3 %). При микоплазменной пневмонии чаще отмечался надсадный, мучительный, приступообразный кашель (93,2 %) с последующим выделением скудной слизистой мокроты, у больных хламидийной пневмонией — сухой кашель с последующим отхождением слизисто-гноющей мокроты (31,2 %). На боль в грудной клетке жаловались 56,7 % пациентов с пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, в то время как при бактериальных пневмониях боль в грудной клетке наблюдалась у большинства обследованных (96,7 %) и появлялась с первых дней заболевания (табл. 1).

При пневмониях, вызванных атипичными возбудителями, в отличие от бактериальных пневмоний, часто отмечались внелегочные проявления: при микоплазменной пневмонии - миалгия (63,6±7,3 %, $p_x^2 < 0,05$), макуло-папулезная сыпь на коже туловища (22,7±6,3 %, $p_x < 0,05$), боли в животе (25,0±6,5 %, $p < 0,05$), тошнота (13,6±5,2 %)

и рвота ($6,8 \pm 3,8 \%$), при хламидийной - артралгия ($25,0 \pm 10,8 \%$, $p < 0,05$), миалгия ($31,3 \pm 11,6 \%$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинической картины внебольничных пневмоний различной этиологии

Признаки	Микоплазменная пневмония	Хламидийная пневмония	Бактериальные пневмонии	Достоверность различий $p <$		
	$P \pm m_p, \%$ (n=44)	$P \pm m_p, \%$ (n=16)	$P \pm m_p, \%$ (n=30)	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
Возраст	$25,2 \pm 7,0$	$46,4 \pm 9,1$	$33,8 \pm 12,1$	0,001	0,001	0,01
t при поступлении, °С	$38,6 \pm 0,54$	$37,9 \pm 0,3$	$39,2 \pm 0,5$	0,001	0,01	0,001
Головная боль	$63,6 \pm 7,3$	$50,0 \pm 12,5$	$33,3 \pm 8,6$	NS	0,01	NS
Осиплость голоса	$77,3 \pm 6,3$	$50,0 \pm 12,5$	$3,33 \pm 3,28$	$0,05 \chi^2$	0,001	0,001
Ринит	$15,9 \pm 5,5$	$75,0 \pm 10,8$	$6,7 \pm 4,6$	0,001	NS	0,001
Кашель:						
- сухой	$54,6 \pm 7,5$	$56,3 \pm 12,4$	$16,7 \pm 6,8$	NS	0,001	0,01
- влажный	$45,4 \pm 7,5$	$43,7 \pm 12,4$	$83,3 \pm 6,8$	NS	0,001	0,01
Приступообразный кашель	$93,2 \pm 3,8$	$62,5 \pm 12,1$	$16,7 \pm 6,8$	0,05	0,001	0,01
Боли в грудной клетке	$56,8 \pm 7,5$	$56,3 \pm 12,4$	$96,7 \pm 3,3$	NS	0,001	0,01
Характер мокроты:						
- слизистая	$36,4 \pm 7,3$	$12,5 \pm 9,8$	$0 \pm 11,8$	0,05	0,05	NS
- слизисто-гнойная / гнойная	$9,0 \pm 4,3$	$31,2 \pm 11,6$	$83,3 \pm 6,8$	$0,05 \chi^2$	0,001	0,001
Перкуторный звук:						
- легочный	$31,8 \pm 7,0$	$31,2 \pm 11,6$	$6,7 \pm 4,6$	NS	0,01	0,01
- притупление	$68,2 \pm 7,0$	$68,8 \pm 11,6$	$93,3 \pm 4,6$	NS	0,01	$0,05 \chi^2$
Дыхание:						
- везикулярное	$2,3 \pm 2,2$	$6,2 \pm 6,1$	$0 \pm 11,8$	NS	NS	NS
- жесткое	$44,5 \pm 7,5$	$25 \pm 10,8$	$13,3 \pm 6,2$	NS	0,01	NS
- бронхиальное	$11,4 \pm 4,8$	$31,2 \pm 11,6$	$66,7 \pm 8,6$	NS	0,001	0,05
-ослабленное везикулярное	$40,9 \pm 7,4$	$37,5 \pm 12,1$	$20,0 \pm 8,1$	NS	0,05	NS
Хрипы:						
- отсутствие	$9,1 \pm 4,3$	$12,5 \pm 8,3$	$3,33 \pm 3,28$	NS	NS	NS
- влаж./ крепит.	$22,7 \pm 6,3$	$62,5 \pm 12,1$	$83,4 \pm 6,8$	0,01	0,001	NS
- сухие	$20,5 \pm 6,1$	$6,3 \pm 6,1$	$0 \pm 11,8$	NS	0,01φ	NS
- сухие и влажные	$47,7 \pm 7,5$	$18,8 \pm 9,7$	$13,3 \pm 6,2$	0,05	0,001	NS

Укорочение перкуторного звука у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями наблюдалось в 68,2 и 68,8.% случаев соответственно. У больных микоплазменной пневмонией над зоной поражения чаще выслушивалось ослабленное дыхание (40,9 %), сухие и влажные хрипы (47,7 %), у больных хламидийной пневмонией - как ослабленное (37,5 %), так и бронхиальное дыхание (31,2 %) и влажные хрипы (62,5 %). При бактериальных пневмониях притупление перкуторного звука отмечалось в 93,3 % случаев, у большинства выслушивалось бронхиальное дыхание (66,7 %) и влажные хрипы (83,7 %).

При рентгенографии органов грудной клетки у больных микоплазменной пневмонией чаще наблюдалось усиление легочного рисунка с перибронхиальной инфильтрацией (50±7,5 %, $p<0,01$), у пациентов с хламидийной пневмонией - одинаково часто усиление легочного рисунка и полисегментарная инфильтрация (31,2+11,6 %, $p<0,05$), реже перибронхиальная инфильтрация (18,8+9,8%, $p<0,01$), при бактериальных пневмониях чаще полисегментарная (50±9,1 %) и долевая (36,7±8,8 %) инфильтрация. Двустороннее поражение (40,9±7,4 %, $p<0,01$) легких чаще определялось при микоплазменной пневмонии (при хламидийной пневмонии 12,5±8,2 %, при бактериальных пневмониях 10±5,5 %).

В общем анализе крови при микоплазмозной и хламидийной пневмониях у большинства больных отмечалось нормальное количество лейкоцитов ($7,4\pm 1,9\times 10^9/\text{л}$ и $6,9\pm 1,2\times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p<0,001$) и почти у всех умеренное повышение СОЭ (37,1±12,4 и 42,6±10,3 мм/ч соответственно), при бактериальных пневмониях - лейкоцитоз в среднем до $12,5\pm 6,2\times 10^9/\text{л}$ и повышение СОЭ до $45,4\pm 12,8$ мм/ч.

По спирограмме у больных микоплазменной пневмонией, в отличие от заболевших хламидийной пневмонией, в большей степени снижались жизненная емкость легких (VC - 75,1±13,4% против 84,9±15,2 %, $p<0,05$), объем форсированного выдоха за первую секунду (FEV₁ - 70,3±12,6 % против 75,1±11,8 %, $p_{w,w}<0,01$) и пиковая скорость выдоха (PEF - 56,0±16,2 % против 67,2±20,4 %, $p<0,05$). При бактериальных же пневмониях наблюдалось более ощутимое уменьшение объемных (VC и FVC) и менее выраженное снижение скоростных показателей (FEV₁, PEF, MEФ₅₀ и MEФ₂₅₋₇₅).

Необходимо отметить, что применение бета-лактамов антибиотиков у больных пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, было неэффективным.

Таким образом, нами установлено, что характерными признаками, позволяющими заподозрить пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae*, являются: 1) постепенное развитие на фоне поражения слизистых верхних дыхательных путей; 2) длительный приступообразный сухой или малопродуктивный кашель; 3) невыраженные симптомы интоксикации; 4) скудные физикальные и рентгенологические признаки легочной инфильтрации; 5) отсутствие воспалительных сдвигов в общеклиническом анализе крови; 6) высокая частота внеплевочных проявлений; 7) наличие признаков бронхообструкции (сухой приступообразный кашель, свистящие хрипы на выдохе, преобладание обструктивного типа нарушения ФВД); 8) отсутствие эффекта от применения бета-лактамов антибиотиков.

Результаты изучения иммунного статуса больных микоплазменной и хламидийной пневмониями

Исследование иммунологических показателей выявило, что общими чертами в иммунном статусе больных внебольничными пневмониями различной этиологии являются снижение относительного числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов и депрессия иммунорегуляторного индекса, свидетельствующие о расстройстве Т-клеточного звена иммунитета (табл. 2). Однако у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями помимо этого наблюдалось снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов, проявляющееся снижением пролиферативной активности (уменьшение абсолютного количества СО71+-лимфоцитов), нарушением экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (снижение СБ25+-лимфоцитов) и усилением экспрессии рецепторов к апоптозу (CD95+).

Гуморальное звено иммунитета при внебольничных пневмониях различной этиологии реагировало повышением уровня IgM и ЦИК. Однако уровень IgM у больных пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, был достоверно ниже соответствующего показателя больных бактериальной пневмонией, а абсолютное

количество В-лимфоцитов не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц.

Таблица 2

Сравнительная оценка показателей иммунного статуса больных внебольничными пневмониями различной этиологии

Показатели		Региональная норма (здоровые) M±SD (n=40)	Микоплазменная и хламидийная пневмония M±SD (n=60)	Бактериальные пневмонии M±SD (n=30)	Достоверность различий p <		
		1	2	3	1-2	1-3	2-3
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л		5,4±1,5	6,4±1,6	11,7±5,1	0,001	0,001	0,001
Лимфоциты	%	36,45±6,86	25,0±3,9	23,0±5,4	0,001	0,001	NS
	10 ⁹ /л	1,98±0,65	1,60±0,40	2,70±0,90	0,001	0,001	0,001
CD3+	%	62,6±5,2	49,0±7,5	50,8±6,3	0,001	0,001	NS
	10 ⁹ /л	1,33±0,67	0,81±0,25	1,37±0,50	0,001	NS	0,001
CD4+	%	40,5±7,7	29,1±5,7	32,3±6,0	0,001	0,001	0,05
	10 ⁹ /л	0,81±0,41	0,48±0,17	0,86±0,29	0,001	NS	0,001
CD8+	%	24,5±5,6	23,1±5,9	22,6±3,7	NS	NS	NS
	10 ⁹ /л	0,51±0,28	0,38±0,13	0,62±0,28	0,01	0,01	0,001
CD4+/CD8+		1,77±0,69	1,32±0,37	1,46±0,36	0,001	0,05	NS
CD16+	%	17,7±8,2	18,5±5,7	17,6±4,8	NS	NS	NS
	10 ⁹ /л	0,35±0,23	0,30±0,12	0,47±0,18	NS	0,01	0,001
CD25+	%	5,0±1,6	3,8±2,3	6,1±3,3	0,001	NS	0,001
	10 ⁹ /л	0,096±0,06	0,059±0,033	0,16±0,09	0,001	0,01	0,001
CD71+	%	6,23±2,40	5,45±4,31	5,3±2,2	NS	NS	NS
	10 ⁹ /л	0,122±0,06	0,084±0,062	0,143±0,073	0,01	NS	0,001
CD95+	%	1,4±0,5	1,9±1,1	1,6±1,0	0,05	NS	NS
	10 ⁹ /л	0,030±0,018	0,030±0,018	0,041±0,023	NS	NS	0,05
CD20+	%	12,6±5,8	14,8±4,3	13,3±4,4	0,05	NS	NS
	10 ⁹ /л	0,26±0,17	0,24±0,09	0,35±0,14	NS	0,05	0,001
IgM, г/л		1,11±0,43	1,67±0,5	2,0±0,7	0,001	0,001	0,05
IgG, г/л		13,5±4,1	13,4±4,3	13,8±3,1	NS	NS	NS
IgA, г/л		2,7±1,0	2,7±1,4	3,1±0,7	NS	NS	NS
Фагоцитарный индекс, %		54,2±9,3	56,5±7,8	62,9±9,2	NS	0,001	0,001
Фагоцитарное число		4,0±1,4	3,12±0,5	3,24±0,53	0,001	0,01	NS
ЦИК, у.е		14,1±8,9	44,2±16,2	47,3±16,4	0,001	0,001	NS

Фагоцитарное звено у больных бактериальной пневмонией характеризовалось уменьшением фагоцитарного числа и повышением фагоцитарного индекса, а у пациентов микоплазменной и хламидийной пневмониями – лишь снижением фагоцитарного числа.

Таким образом, нами установлено, что пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, в отличие от пневмоний бактериальной этиологии, развиваются на фоне выраженного угнетения Т-клеточного звена иммунитета и сопровождаются менее выраженной компенсаторной активацией гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты.

Известно, что микоплазмы и хламидии продуцируют различные специфические антитела (Каган Г.Я. и др., 1968; Cimolai N, Cheong A.C., 1992), которые препятствуют осуществлению реакций клеточного иммунитета и приводят к продукции мощных эндогенных иммунодепрессантов, подавляющих пролиферацию Т-лимфоцитов (Караулов А.В. и др., 2002; Yang J. et al., 2003), нарушающих клеточную регуляцию выработки ИЛ-2, а также экспрессию его рецептора. В результате резко снижается продукция эндогенного ИЛ-2, что вызывает лимфопению, анергию и апоптоз Т-хелперов, нарушение субпопуляционного баланса лимфоцитов. Это приводит к недостаточной защите хозяина от повторной колонизации возбудителем (Лобзин Ю.В. и др., 2001; Козлов В.К., 2002), возникновению персистенции и диссеминации возбудителя в организме, хронизации процесса и формированию осложнений. Выявленные у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями иммунологические изменения можно связать с подавлением активности Т-хелиеров-1 и нарушением продукции ИЛ-2, что приводит к изменению соотношения между клеточной и гуморальной составляющими иммунитета: клеточная супрессируется, а гуморальная активируется. Изменения клеточного иммунитета, вызванные нарушением продукции ИЛ-2, можно рассматривать как одно из патогенетических звеньев инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами, каковыми являются микоплазмы и хламидии.

Сравнительная оценка показателей иммунного статуса у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями

В нашей работе установлено, что при хламидийной пневмонии в большей степени, чем при микоплазменной, уменьшается абсолютное количество лимфоцитов ($1,4 \pm 0,4 \times 10^9$ /л против

1,70±0,42x10⁹/л при < микоплазменной пневмонии, p<0,05), Т-лимфоцитов- (0,66±0,21x10⁹/л против 0,86±0,24x10⁹/л, p<0,01), Т-хелиеров (0,38±0,14x10⁹/л против 0,51±0,16x10⁹/л, p<0,01) и цитотоксических Т-лимфоцитов (0,29±0,12x10⁹/л против 0,41±0,12x10⁹/л, p<0,01) и в меньшей степени увеличивается абсолютное количество В-лимфоцитов (0,20±0,11x10⁹/л против 0,26±0,08x10⁹/л, p<0,01) и уровень ЦИК (40,6±19,0 у.е. против 45,5±15,1 у.е., p_{w,w}<0,01). Это свидетельствует о более глубоких нарушениях в Т-клеточном звене иммунитета при хламидийной пневмонии и более значительной напряженности гуморального звена иммунитета с повышением относительного числа В-лимфоцитов, гиперпродукцией IgM и ЦИК на фоне менее выраженной Т-клеточной депрессии при микоплазменной пневмонии. Различия в иммунном статусе, выявленные у больных пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, позволяют объяснить преобладание внелегочных проявлений (миалгия, макуло-папулезная сыпь, желудочно-кишечные расстройства) при микоплазменной пневмонии. Это подтверждает проведенный нами корреляционный анализ, выявивший существование прямой связи между показателями гуморального иммунитета и частотой внелегочных проявлений у данной группы больных (табл. 3).

Таблица 3

Статистически значимые коэффициенты ассоциации корреляционной связи между показателями гуморального иммунитета и внелегочными проявлениями у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями

Показатели	Внелегочные проявления								
	<i>Микоплазменная пневмония</i>						<i>Хламидийная пневмония</i>		
	Ринит	Отит	Сыпь	ЖКР	Артралгия	Миалгия	Артралгия	ЖКР	Миалгия
CD20+, %	+0,86	+0,91	+0,80	+0,89	+0,98	NS	+0,67	+0,92	+0,57
IgM, г/л	+0,91	+0,93	+0,86	+0,92	+0,99	NS	+0,59	+0,90	NS
IgG, г/л	+0,5	+0,63	NS	+0,57	+0,92	NS	+0,5	+0,87	NS
IgA, г/л	NS	+0,53	NS	NS	+0,89	NS	+0,67	+0,92	+0,57
ЦИК, у.е.	+0,95	+0,97	+0,93	+0,96	+0,99	+0,63	+0,8	+0,96	+0,73

Примечание: ЖКР - желудочно-кишечные расстройства; статистически достоверными принимались значения r_a между ± 0,5 и ± 1,0.

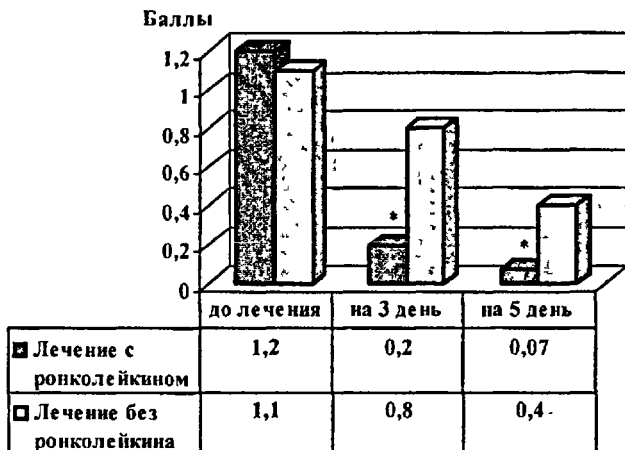
Сравнительная оценка эффективности общепринятой комплексной терапии и лечения с использованием ронколейкина у больных микоплазменной хламидийной пневмониями

Выявленные нами иммунологические особенности у больных пневмониями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydo-philа pneumoniae*, подтверждают необходимость включения иммуномодулирующих препаратов в лечебный комплекс таких больных. В связи с этим в схему общепринятого комплексного лечения 30 больных пневмониями, вызванными атипичными возбудителями (21 микоплазменной и 9 хламидийной пневмониями), был включен рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин), являющийся полным структурным и функциональным аналогом ИЛ-2. Группу сравнения составили остальные 30 больных (23 - микоплазменной и 7 - хламидийной пневмониями), в терапию которых не был включен ронколейкин.

Ронколейкин (ООО «Биотех», г. Санкт-Петербург) вводили по 500 000 МЕ Вир/гривенно капельно на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида с добавлением 10 мл 10% раствора альбумина (для предотвращения потери биологической активности препарата) двукратно с интервалом в 72 часа.

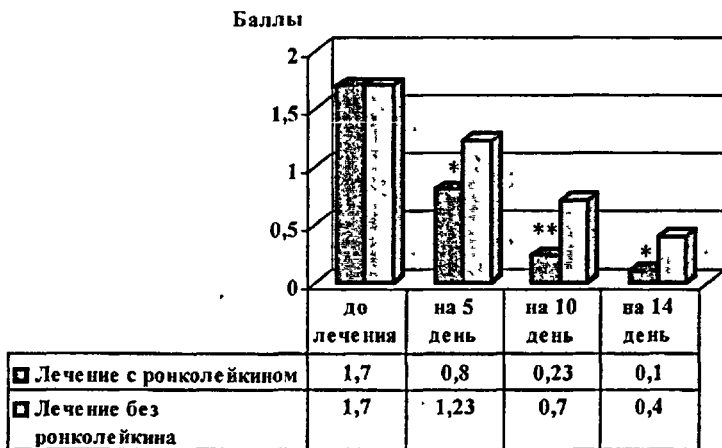
Сравнительный анализ результатов лечения показал преимущество комплексной терапии, включающей ронколейкин, перед общепринятым лечением.

Так, у пациентов, получавших ронколейкин, в два раза быстрее, чем у больных на фоне общепринятой терапии, происходило снижение температуры тела до нормальных значений, нормализация аускультативной картины со стороны легких (в среднем к 5,5-му дню, у больных сравниваемой группы - к 9-му дню), а также исчезновение внелегочных симптомов (к 5-му дню, у больных сравниваемой группы - к 8-9-му дню). Признаки интоксикации к 3-му дню лечения исчезали у 80 % больных, получавших ронколейкин, и лишь у 6,7 % пациентов в группе сравнения (рис. 1). На фоне введения ронколейкина уже с 3-го дня от начала применения препарата наблюдалось уменьшение кашля и отхождения мокроты с последующим их прекращением в среднем на 8-й день (рис. 2). В группе больных, не получавших ронколейкин, кашель в течение первых 5 дней лечения существенно не менялся, затем постепенно уменьшался и проходил в среднем лишь к 14-му дню.



*- $p < 0,001$ - достоверные различия по сравнению с общепринятым лечением

Рис. 1. Динамика интоксикационного синдрома у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями на фоне различных методов лечения



*- $p < 0,05$, **- $p < 0,001$ - достоверные различия по сравнению с общепринятым лечением

Рис. 2. Динамика кашля и отделяемой мокроты у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями на фоне различных методов лечения

Помимо этого, в основной группе больных, в отличие от группы сравнения, отмечался быстрый регресс исходно повышенных лабораторных показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, количества эозинофилов, содержания α_2 -глобулинов, С-реактивного белка, фибриногена). Комплексное лечение с применением ронколейкина также оказывало более выраженное влияние на показатели внешнего дыхания. В этой группе больных прирост FEV₁, FEV₁/VC, PEF, MEF₅₀ и MEF₂₅ был достоверно выше, чем у пациентов, не получавших ронколейкин (свидетельствует об увеличении вентиляции легких преимущественно за счет улучшения бронхиальной проходимости).

Положительная рентгенологическая динамика к 14-16-му дню лечения в группе сравнения наблюдалась лишь у 26,7 % (8) больных, у 73,3 % (22) оставалось усиление и деформация легочного рисунка, в том числе в сочетании с перибронхиальной инфильтрацией. В отличие от этого, в основной группе интерстициальные и инфильтративные изменения в легких подвергались обратному развитию у 76,7 % (23) больных, усиление легочного рисунка сохранялось лишь у 23,3 % (7) пациентов.

Анализ динамики показателей иммунного статуса (табл. 4) у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями под влиянием различных методов лечения показал, что у больных сравниваемой группы к концу курса терапии со стороны клеточного звена иммунитета наблюдалось достоверное уменьшение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3+, $p < 0,05$), относительного и абсолютного количества Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) в процессе лечения не изменялся. В гуморальном звене иммунитета отмечалось повышение концентрации IgG, снижение уровня IgA и ЦИК. Количество В-лимфоцитов и уровень IgM сохранялись на исходных значениях. Фагоцитарное звено больных на лечение реагировало повышением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

На фоне комплексной терапии с включением ронколейкина происходила нормализация большинства измененных показателей иммунного статуса: повышалось количество лимфоцитов, Т-лимфоцитов, почти в два раза увеличивалось абсолютное количество Т-хелперов, а также количество цитотоксических Т-лимфоцитов. В результате наблюдалась нормализация иммунорегуляторного индекса. Кроме того, повышалась плотность рецепто-

ров к ИЛ-2, уровень СП71+-лимфоцитов и снижалось содержание рецепторов апоптоза (CD95+).

Таблица 4

Динамика иммунологических показателей у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями под влиянием различных методов лечения

Показатели	Сравнимая группа M±SD (n=30)		p<	Основная группа M±SD (n=30)		Достоверность различий p<		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	4-5	2-5	
	1	2	1-2	4	5			
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,5±1,6	6,2±1,6	NS	6,3±1,7	5,7±1,1	NS	NS	
Лимфоциты	%	25,2±3,7	27,8±4,2	NS	25,8±4,2	36,5±5,2	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	1,62±0,28	1,72±0,17	NS	1,68±0,57	2,07±0,50	0,01	0,001
CD3+	%	49,0±7,8	44,9±4,8	0,05	49,0±7,4	63,3±5,0	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	0,80±0,17	0,77±0,10	NS	0,82±0,32	1,31±0,34	0,001	0,001
CD4+	%	29,0±6,1	24,6±4,9	0,01	29,1±5,4	39,0±4,5	0,001	0,001
	10 ⁹ /л	0,47±0,12	0,42±0,09	0,01 _{p_w}	0,49±0,20	0,80±0,20	0,001	0,001
CD8+	%	23,2±5,5	20,3±4,0	0,05	23,1±6,3	25,0±4,5	NS	0,001
	10 ⁹ /л	0,37±0,10	0,35±0,07	NS	0,38±0,16	0,51±0,14	0,001	0,001
CD4+/CD8+	1,30±0,35	1,30±0,29	NS	1,34±0,39	1,6±0,31	0,01	0,001 _m	
CD16+	%	18,5±5,8	18,7±3,4	NS	18,5±1,0	19,1±1,3	NS	0,05 _{p_m}
	10 ⁹ /л	0,30±0,10	0,32±0,06	NS	0,31±0,03	0,39±0,03	0,05	0,03
CD25+	%	3,7±2,3	4,2±2,6	NS	3,9±0,4	8,2±1,3	0,01	0,01
	10 ⁹ /л	0,06±0,04	0,07±0,05	NS	0,06±0,006	0,16±0,02	0,001	0,001
CD71+	%	5,6±3,3	7,0±2,5	0,01 _{p_w}	5,3±0,9	8,2±0,7	0,01	NS
	10 ⁹ /л	0,09±0,06	0,12±0,04	0,01 _{p_w}	0,08±0,01	0,17±0,02	0,001	0,01
CD95+	%	1,9±1,2	1,5±0,6	NS	1,8±1,1	1,1±0,5	0,01	0,01 _{p_m}
	10 ⁹ /л	0,031±0,020	0,026±0,010	NS	0,03±0,017	0,02±0,013	0,05 _{p_w}	0,01
CD20+	%	15,2±3,9	15,0±2,9	NS	14,5±4,6	12,4±3,2	0,05	0,01
	10 ⁹ /л	0,25±0,07	0,26±0,05	NS	0,24±0,11	0,26±0,10	NS	NS
IgM, г/л	1,71±0,44	1,71±0,31	NS	1,6±0,6	1,11±0,32	0,001	0,001	
IgG, г/л	13,1±5,2	14,6±2,8	0,05 _{p_w}	13,7±3,3	10,6±1,5	0,001	0,001	
IgA, г/л	2,6±1,4	2,0±0,6	0,05	2,8±1,5	2,4±0,7	NS	NS	
ФИ, %	56,5±6,6	62,9±4,7	0,001	56,4±9,0	58,8±8,7	NS	0,05	
ФЧ	3,11±0,48	3,56±0,42	0,001	3,1±0,7	3,7±0,7	0,001	NS	
ЦИК, у.е.	44,2±20,0	31,3±6,6	0,01	44,2±11,5	18,8±6,3	0,001	0,001	

Наблюдалась положительная динамика и со стороны показателей гуморального иммунитета - достоверно снижались уровни IgM, IgG, ЦИК, относительное содержание В-лимфоцитов (IgM и В-лимфоцитов - до нормального уровня). Все это свидетельствует о снижении напряженности гуморального иммунитета. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных основной группы не изменялась.

Таким образом, включение ронколейкина в комплексную терапию приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета и снижению напряжения гуморальной системы иммунитета. В отличие от этого, у больных, получавших традиционную терапию, происходило усугубление Т-клеточной депрессии, повышалась 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 результатов эффективности лечения показал, что в группе больных, получавших ронколейкин, к 14-15-му дню в 76,7 % случаев наступило выздоровление и в 23,3 % - выздоровление с остаточными явлениями. При общепринятом лечении выздоровление достигнуто у 26,7 %, выздоровление с остаточными явлениями — у 73,3 % пациентов. Кроме того, включение ронколейкина в комплексную терапию позволило сократить сроки лечения больных в условиях стационара с $17,93 \pm 4,99$ (показатель койко/дней сравниваемой группы) до $14,93 \pm 2,64$ дней ($p < 0,001$).

Сравнительное катамнестическое наблюдение больных двух групп показало, что за время диспансерного наблюдения в течение шести месяцев после выписки из стационара рецидивы заболевания имели место у 6 (20 %) больных сравниваемой и лишь у 1 (3,3 %) переболевшего из основной группы. Следует отметить имеющуюся положительную связь между выраженностью депрессии Т-клеточного звена (количество Т-хелперов) и частотой рецидивов заболевания ($r_s = 0,93$) у переболевших сравниваемой группы. По истечении трех месяцев после лечения с использованием ронколейкина у 93,3 % (28) обследованных отсутствовали специфические антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и(или) *Chlamydothyla pneumo-*

niae в сыворотке крови, в то время как в группе сравнения у 40 % (12) больных в сыворотке крови продолжали определяться антитела IgG к изучаемым микроорганизмам в диагностических титрах.

Полученные данные можно объяснить тем, что цитокинолечение ронколейкином, восстанавливая исходно угнетенное клеточное звено иммунитета, в комбинации с антимикробными препаратами приводит к элиминации возбудителя заболевания. 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 микоплазменной и хламидийной пневмоний демонстрирует четкий иммунологический эффект. Последний сочетается с выраженным клиническим эффектом, проявляющимся сокращением сроков достижения клинико-лабораторной ремиссии в среднем на 3 койко/дня, уменьшением 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 76,7 % больных; значительным уменьшением вероятности развития повторных рецидивов и хронизации процесса.

Выводы

1. Клиническая картина пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*, в отличие от таковой при внебольничных бактериальных пневмониях, характеризуется постепенным началом заболевания на фоне поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, наличием невыраженной интоксикации и лихорадки, продолжительного приступообразного кашля, частыми внелегочными проявлениями, относительно скудными физикальными и рентгенологическими симптомами пневмонической инфильтрации и отсутствием существенных воспалительных сдвигов в периферической крови. Эти особенности дают основание для дальнейшего лабораторного исследования с целью этиологической верификации диагноза.

2. Характерными особенностями микоплазменной пневмонии являются развитие заболевания у лиц молодого возраста, наличие приступообразного сухого кашля, явлений фарингита, ларингита, миалгии, макуло-папулезной сыпи, желудочно-кишечных расстройств и преимущественно интерстициальных изменений при рентгенографическом исследовании. Хламидийные пневмонии развиваются у лиц более старшей возрастной группы, характеризуются кашлем с отделением слизисто-гнойной мокроты, ринитом, реже ларингитом, назофарингитом, миалгией и артралгией, рентгенологически проявляются как инфильтративными, так и интерстициальными изменениями в легких.

3. Пневмонии, вызванные атипичными возбудителями, в отличие от бактериальных пневмоний, развиваются на фоне более существенного угнетения Т-клеточного звена иммунитета со снижением функциональной активности Т-лимфоцитов и сопровождаются менее выраженной компенсаторной активацией гуморального звена иммунитета.

4. При микоплазменной пневмонии на фоне Т-клеточной иммунодепрессии наблюдается более выраженная активация гуморального звена иммунитета с повышением относительного содержания В-лимфоцитов и уровня ЦИК, в то время как при хламидийной пневмонии отмечаются более глубокие изменения в Т-клеточном звене иммунитета и менее выраженная активация гуморального звена иммунитета.

5. У больных микоплазменной и хламидийной пневмониями на фоне традиционной терапии происходит усугубление Т-клеточной депрессии и повышение уровня IgG, что создает условия для персистенции возбудителя, хронизации процесса и возникновения рецидивов.

6. Включение 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, а также значительно сокращает длительность клинических симптомов и сроки лечения, уменьшает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса. Полученный клинико-иммунологический эффект свидетельствует о целесообразности применения ронколейкина в ком-

плексной терапии больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

Практические рекомендации

1. Наличие у больных внебольничными пневмониями продолжительного мучительного сухого кашля, длительной субфебрильной или умеренной лихорадки, внелегочных проявлений, относительно скудных физикальных симптомов, рентгенологических изменений в виде усиления легочного рисунка, иногда в сочетании с перибронхильной инфильтрацией, а также отсутствие лейкоцитоза в крови и положительного эффекта от лечения бета-лактамами антибиотиками является основанием для подозрения пневмонии, вызванной атипичными возбудителями.

2. Всем больным с подозрением на пневмонию, вызванную атипичными возбудителями, необходимо проводить исследование сыворотки крови ИФА-методом для определения специфических IgM- и IgG-антител к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

3. У лиц с пневмониями, вызванными атипичными возбудителями, должно осуществляться комплексное иммунологическое обследование для определения показаний к назначению иммунокорригирующей терапии.

4. С целью повышения эффективности лечения пневмоний, вызванных атипичными возбудителями, показано проведение иммунокорригирующей терапии ронколейкином в суточной дозе 500 000 МЕ внутривенно капельно с повторным введением через 72 часа. Кратность введения препарата определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Список публикаций по теме диссертации

1. Мусалимова Г.Г. Коррекция иммунного статуса больных с атипичной пневмонией // Цитокины и воспаление: Материалы международной научно-практической школы-конференции «Цитокины. Воспаление. Иммунитет». - Санкт-Петербург, 2002. - С. 36.

2. Мусалимова Г.Г. К вопросу об атипичных пневмониях // Достижения и проблемы клинической медицины: Сборник трудов, посвященный 25-летию муниципального учреждения «Городская больница №4». - Чебоксары, 2002. - С. 188-191.

3. Мусалимова Г.Г. Иммунологические нарушения при атипичных пневмониях и их коррекция // 12-й Национальный конгресс по болез-

ням органов дыхания. Москва. - Сборник резюме. - 2002. - № 52. - С. 225.

4. Мусалимова Г.Г. Динамика иммунологических показателей больных атипичной пневмонией // 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург. - Сборник резюме. - 2003. - № 11. - С. 123.

5. Мусалимова Г.Г. Особенности иммунного статуса больных атипичной пневмонией // Современные методы лечения и профилактики в сохранении и укреплении здоровья населения: Материалы научно-практической конференции. - Чебоксары, 2003. - С. 122-124.

6. Мусалимова Г.Г., Леонтьев А.Е. Диагностика и лечение бронхитов и внебольничной пневмонии (в помощь семейному врачу): Методические рекомендации. - Чебоксары, 2003. - 86 с.

7. Мусалимова Г.Г., Якасова Е.М. Клинико-рентгенологическая диагностика атипичных пневмоний // «Радиология 2003»: Материалы 4-го Российского научного форума. - Москва, 2003. - С. 203-204.

8. Саперов В.Н., Мусалимова Г.Г., Карзакова Л.М. Клинико-гематологическая характеристика атипичных пневмоний // Семейная медицина в современных условиях (сборник научных трудов). - Чебоксары, 2002. - С. 118-120.

9. Микоплазменные и хламидийные пневмонии (этиопатогенез, клинико-иммунологические особенности, диагностика, лечение и иммунотерапия ронколейкином): Методические рекомендации. - Чебоксары, 2003. - 52 с.

10. Сапёров В.Н., Карзакова Л.М., Мусалимова Г.Г. Микоплазменные и хламидийные пневмонии: клиника, диагностика и лечение // Столичное здравоохранение: Материалы научно-практической конференции, посвященной Дню города. - Чебоксары, 2003. - С. 52-59.

Рационализаторское предложение, полученное и реализованное при выполнении работы

Способ лечения атипичных пневмоний. Удостоверение на рац. предложение №1058 от 26.04.2003, выданное Чувашским государственным университетом имени И.Н. Ульянова (в соавторстве с В.Н. Сапёровым, Л.М. Карзаковой).

**Подписано в печать 14.04.04. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Печать оперативная. Объем 1 п. л. Тираж 100 экз. Заказ № 228.**

**Типография университета
428015 Чебоксары, Московский проспект, 15**

11905