

# ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

А.П. Топтыгина, Г.В. Бобылева, В.А. Алешкин

ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва

**Резюме.** Были обследованы 250 пациентов в возрасте от 19 до 56 лет. Из них 121 человек имел высокие показатели специфических IgG к цитомегаловирусу, и 129 человек демонстрировали высокие титры специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae*. По изменениям в иммунном статусе пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу (78 человек) составили пациенты с выраженным снижением CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> при нормальных показателях других параметров иммунного статуса. Во второй группе (85 человек) на фоне снижения CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> отмечалось повышение CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>. В третьей группе (87 человек) отмечалась выраженная лимфопения. Всем пациентам, помимо специфической противовирусной или, соответственно, противобактериальной терапии была назначена иммунокоррекция. Были использованы 3 схемы лечения, включающие такие препараты, как имунофан, полиоксидоний, циклоферон, глутоксим, иммуномакс в различных комбинациях. Через 3 недели после лечения у 72,4% пациентов отмечалось отсутствие клинических симптомов, нормализация показателей иммунного статуса и снижение специфических антител. У 69 пациентов также отмечалось улучшение самочувствия, однако нормализации лабораторных показателей достигнуто не было. После проведения повторного курса иммунокорректирующей терапии была также достигнута нормализация лабораторных показателей. Было показано, что действие иммуномодуляторов на пациентов различается и определяется исходным состоянием иммунной системы. Определение иммунного статуса позволяет подобрать адекватную схему лечения для каждого больного.

*Ключевые слова:* ЦМВ, *Mycoplasma pneumoniae*, иммуномодуляторы.

## IMMUNOMODULATORS IN OPPORTUNISTIC INFECTIONS TREATMENT

Toptygina A.P., Bobyleva G.V., Alioshkin V.A.

**Abstract.** The immune status and the level of specific antibodies to *Cytomegalovirus* (121 patients) or *Mycoplasma pneumoniae* (129 patients) were tested in 250 patients aged 19–56 years old. This cohort was divided for three groups. Seventy eight patients with low level of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> lymphocytes and normal rates of other parameters of immune status were jointed in Group 1. The second group was presented by 85 patients with low level of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> and high level of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> lymphocytes. Eighty seven patients with lymphopenia were distinguished in Group 3. All patients were treated with antiviral or antibacterial and immunomodulatory drugs. Three schemes of immunomodulatory therapy including imunofanum, polyoxidonium, cycloferonum, glutoxim, immunomax in different combination were used. In three weeks after treatment in 72,4% of patients no clinical symptoms as well as normalization of immune status indices and decrease of specific antibodies titers were observed. Sixty nine patients reported improvement of subjective health status, however they had high level of specific antibodies. Immunological examination of these patients after second course of immunomodulatory therapy confirmed their convalescence. It was shown that the condition of immune status determines effect of the different immunomodulators. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 4, p. 361–366)

*Key words:* CMV, *Mycoplasma pneumoniae*, immunomodulators.

поступила в редакцию 24.05.2011  
принята к печати 28.06.2011

© Топтыгина А.П., Бобылева Г.В.,  
Алешкин В.А., 2011

### Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна,  
к.м.н., ведущий научный сотрудник  
лаборатории цитокинов  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,  
ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.  
Тел.: (495) 452-18-01 (служебн.).  
Факс: (495) 452-18-30.  
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

## Введение

Инфекционный процесс всегда является результатом взаимодействия микро- и макро-организма. Возбудители облигатных инфекций, таких как корь, грипп и многие другие при попадании в неиммунный организм практически в 100% случаев вызывают тяжелое инфекционное заболевание, завершающееся либо выздоровлением, либо смертью больного. На другом полюсе этой шкалы находятся микроорганизмы-комменсалы. Их присутствие в организме не только не вредит, а наоборот, способствует нормальному функционированию. Промежуточное положение занимают оппортунистические инфекции, такие как хламидиоз, уреа- и микоплазмоз, инфекции, вызываемые вирусами группы герпеса и некоторыми другими патогенами. При попадании в организм возбудителей оппортунистических инфекций далеко не всегда развивается выраженная клиническая картина. Часто эти инфекции текут стерто, под маской ОРЗ и при активно работающем иммунитете самопроизвольно завершаются полным выздоровлением [13, 14]. Порой человек узнает о том, что переболел той или иной инфекцией лишь в результате случайной находки остаточных специфических антител. Однако, если иммунная система пациента была в подавленном состоянии, оппортунистические инфекции начинают развиваться [2, 3, 5, 7]. В относительно небольшом проценте случаев проявляется тяжелая развернутая клиническая картина, как, например, инфекционный мононуклеоз, вызываемый вирусами группы герпеса 4 и 5 типа [6]. Чаше оппортунистические инфекции принимают хроническое течение [9, 10, 11]. При этом клиническая картина смазанная, на первый план выступают жалобы на повышенную утомляемость, временами немотивированную субфебрильную температуру, иногда тянущуюся многие месяцы, возможно увеличение лимфоузлов, чаще подчелюстных или шейных, частые простудные заболевания, длительные кашли. В общих анализах крови и мочи никаких изменений не находят и считают человека здоровым.

## Материалы и методы

В процессе работы были обследованы 550 человек на наличие антител к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и 600 человек на наличие антител к *Mycoplasma pneumoniae* (МП), обратившихся к врачу с вышеописанными жалобами, в возрасте от 19 до 56 лет. Методом ИФА определяли наличие специфических IgM и IgG анти-

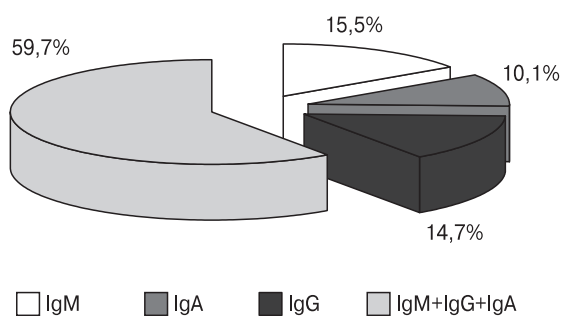
тел к ЦМВ (тест-система DSL, США), а также специфические IgM, IgG и IgA антитела к МП (тест-система «Savion», Израиль).

Ни у одного человека не было обнаружено специфических IgM-антител к ЦМВ. У 122 человек (22,2%) не было обнаружено также IgG-антител против ЦМВ. У 307 человек (55,8%) были обнаружены анти-ЦМВ IgG-антитела в низких титрах, а 121 человек (22%) продемонстрировали высокий уровень специфических IgG. Из всех обследованных 350 (58,3%) человек не имели антител к МП, 121 человек (20,2%) имел низкие титры антител, а 129 человек (21,5%) имели высокие титры специфических антител. Таким образом, когорту обследуемых лиц составили 121 пациент с высоким уровнем специфических IgG-антител к ЦМВ и 129 человек с высоким уровнем специфических антител к МП, всего — 250 человек. До и после лечения у обследуемых пациентов также проводили определение мембранных маркеров лимфоцитов CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> методом проточной цитофлуорометрии в реакции прямой иммунофлуоресценции, реактивы и технология Beckman Coulter International, цитометр FC-500; измерение содержания иммуноглобулинов классов А, М, и G турбодиметрическим методом; определение интерферонового статуса (по Ф.И. Ершову).

Полученные результаты были подвергнуты обработке методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm SE$ ). О достоверности различий судили по критерию Стьюдента (t). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распределение специфических антител по классам у больных МП оказалось не совсем типичным. Все пациенты имели анамнез заболевания более 6 мес. Хорошо известно, что при первичном иммунном ответе первыми появляются специфические IgM, а затем происходит переключение на IgG и IgA антитела. Эти антитела более высокоспецифичны и эффективнее завершают инфекционный процесс. При повторных и хронических инфекциях обычно определяются только специфические IgG и IgA антитела. Однако у 20 пациентов с МП (15,5%) выявлялись только специфические IgM, а IgG и IgA так и не появились в процессе всего наблюдения. В то же время, 13 пациентов с МП (10,1%) отвечали только высокими титрами IgA антител, а 19 человек (14,7%) только IgG антителами. Семьдесят семь пациентов (59,7%) отвечали всеми тремя классами специфических антител (рис. 1).

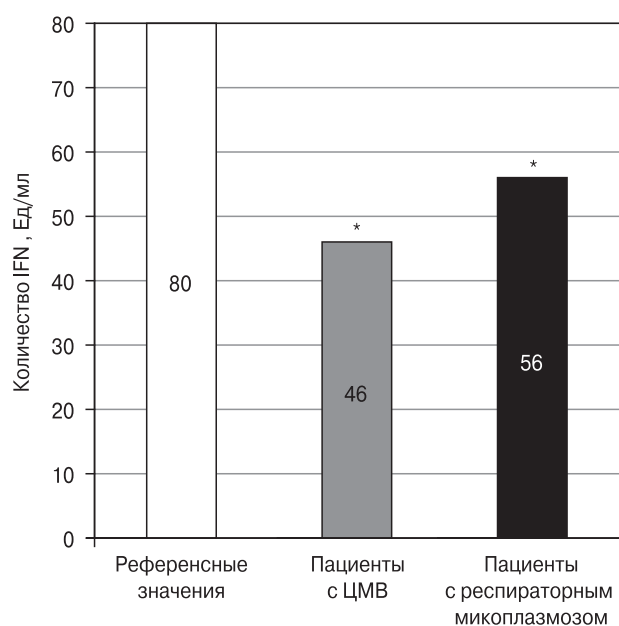


**Рисунок 1. Распределение специфических антител по классам при хроническом респираторном микоплазмозе**

Учитывая тот факт, что все герпесвирусные и микоплазменные инфекции являются иммунозависимыми, был исследован иммунный статус пациентов. На момент обращения пациентов с ЦМВ инфекцией отмечалось значимое снижение количества лимфоцитов (табл.), а также  $CD3^+$  и  $CD4^+$  лимфоцитов при нормальном количестве  $CD8^+$ ,  $CD19^+$  и  $CD16^+$  лимфоцитов. Еще более выраженными были изменения в иммунном статусе пациентов с МП. Было значимо снижено как общее количество лимфоцитов, так и  $CD3^+$  и  $CD4^+$  также при нормальном количестве  $CD8^+$ ,  $CD19^+$  и  $CD16^+$  клеток. Количество общих IgM, IgG и IgA иммуноглобулинов в обоих случаях было в пределах нормы. Таким образом, практически у всех пациентов с хронической ЦМВ и МП инфекцией имелся вторичный иммунодефицит, выразившийся в снижении количества  $CD3^+CD4^+$  клеток.

Продукция интерферона гамма лимфоцитами больных была достоверно ниже, чем у здоровых лиц (рис. 2),  $p < 0,05$ . В то же время, другие показатели интерферонов статуса, такие как спонтанная продукция интерферонов лимфоцитами в культуре, индуцированная продукция интерферона альфа и количество интерферонов в сыворотке крови — не отличались от референсных значений.

При более внимательном рассмотрении, оказалось, что эти 250 человек (121 с ЦМВ и 129 с МП) по изменениям в иммунном статусе



**Рисунок 2. Продукция интерферона гамма лимфоцитами пациентов с микоплазменной и ЦМВ инфекциями**

Примечание: \* $p < 0,05$ .

можно разделить на 3 различные группы. Первую группу (78 человек — 31,2%) составили пациенты с выраженным снижением  $CD3^+CD4^+$  при нормальных показателях  $CD3^+CD8^+$  и других параметров иммунного статуса. Во второй группе (85 человек — 34%) на фоне снижения  $CD3^+CD4^+$ , отмечалось повышение  $CD3^+CD8^+$ . В третьей группе (87 человек — 34,8%) относительное количество  $CD3^+CD4^+$  и  $CD3^+CD8^+$  было в пределах нормы, однако отмечалась выраженная лимфопения и абсолютное количество этих субпопуляций было снижено. Всем пациентам, помимо специфической противовирусной или, соответственно, антибактериальной терапии была назначена иммунокоррекция. Были использованы 3 схемы: А — полиоксидоний 6 мг в/м 1 раз через 2 дня № 10 и циклоферон 250 мг в/м 1 раз через 1 день № 5 далее — через 2 дня № 5; В — иммунофан 1 амп в/м 1 раз через 2 дня № 10 и циклоферон 250 мг в/м 1 раз через 1 день № 5 далее — через 2 дня № 5; С — глутоксим в/м 1% 2 мл через

**ТАБЛИЦА. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ (количество клеток в 1 мм<sup>3</sup> крови)**

	Лимфоциты	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD19^+$	$CD16/56$
Референсные значения	1500–2800	1100–2000	750–1200	300–700	100–500	180–450
Пациенты ЦМВ	1347,78±97,51*	914,17±46,13*	605,35±42,55*	533±48,39	224±21,26	306±29,47
Пациенты МП	1184,85±98,58*	806,63±47,44*	501,70±42,92*	498±45,28	235±22,14	322±31,15

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с референсными значениями.

1 день, № 10, далее иммуномакс в/м 200 Ед двумя курсами по 3 дня с 3-дневным интервалом между ними. В первой группе 39 человек получали лечение по схеме А и столько же — по схеме В. Во второй группе 42 пациентам проводили иммунокоррекцию по схеме А и 43 — по схеме В. В третьей группе 20 человек лечилось по схеме А, столько же — по схеме В и 47 человек — по схеме С. Через 3 недели после окончания терапии было повторно проведено обследование на наличие анти-ЦМВ и анти-МП антител и иммунный статус. У 181 пациента (72,4%) отмечалось отсутствие клинических симптомов, нормализация показателей иммунного статуса и снижение специфических антител. У 69 человек (27,6%) также отмечалось улучшение самочувствия, однако нормализации лабораторных показателей достигнуто не было. Хорошие результаты были достигнуты у всех пациентов группы 1, лечившихся как по схеме А, так и по схеме В, у всех пациентов группы 2 — схема В и у всех пациентов 3 группы, лечившихся по схеме С. У пациентов 2 группы, лечившихся по схеме А отмечалось еще большее повышение  $CD3^+CD8^+$ . У пациентов 3 группы, лечившихся по схемам А и В отмечалось лишь частичное повышение количества лимфоцитов, а у 12 человек было обнаружено даже увеличение лимфопении. Эти пациенты 3 группы были повторно пролечены по схеме С, что позволило достичь хороших результатов.

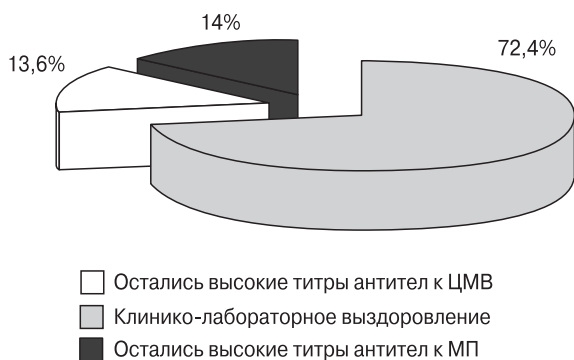
У 72,4% количество специфических антител после лечения снизилось. Однако у 35 больных с микоплазмой и у 34 человек с ЦМВ на фоне улучшения самочувствия и нормализации показателей иммунного статуса, количество специфических антител не только не снизилось, а даже повысилось у 12 человек (рис. 3).

При этом, у 34 пациентов с ЦМВ исходно отмечалось наиболее глубокое угнетение показателей иммунного статуса, а уровень анти-ЦМВ антител был несколько ниже, чем у всех паци-

ентов в целом ( $128,84 \pm 12,11$  Ме/мл против средних значений по группе  $161,66 \pm 14,85$  Ме/мл). Было высказано предположение, что угнетенная иммунная система была не в состоянии развить высокий иммунный ответ на ЦМВ. После курса иммунокоррекции иммунный ответ стал более выраженным, что и проявилось в более активном синтезе специфических антител. Для проверки этой гипотезы, 34 пациента были разделены на две подгруппы по 17 человек. Пациенты из подгруппы «а» получили курс витаминов «Триовит». Пациенты из подгруппы «б» получили повторный курс циклоферона по той же схеме, а также 8 человек с повысившимися анти-ЦМВ антителами получили дополнительно курс фамвира 1 таб. х 3 р х 7 дн. Пациенты из подгрупп «а» и «б» были обследованы через 2 месяца от начала повторного курса лечения, то есть через 4 месяца после первого обследования, на наличие анти-ЦМВ и анти-МП антител и иммунный статус. На фоне хорошего самочувствия и нормальных показателей иммунного статуса 15 человек из группы «а» и 14 человек из группы «б» продемонстрировали снижение количества специфических IgG антител до  $62,34 \pm 8,56$  Ме/мл («а») и  $64,75 \pm 8,79$  Ме/мл («б»). У 2 человек из подгруппы «а» и 3 пациентов из подгруппы «б» не отмечалось достоверного снижения анти-ЦМВ антител, однако показатели иммунного статуса оставались в пределах нормы и самочувствие пациентов было хорошим (рис. 4).

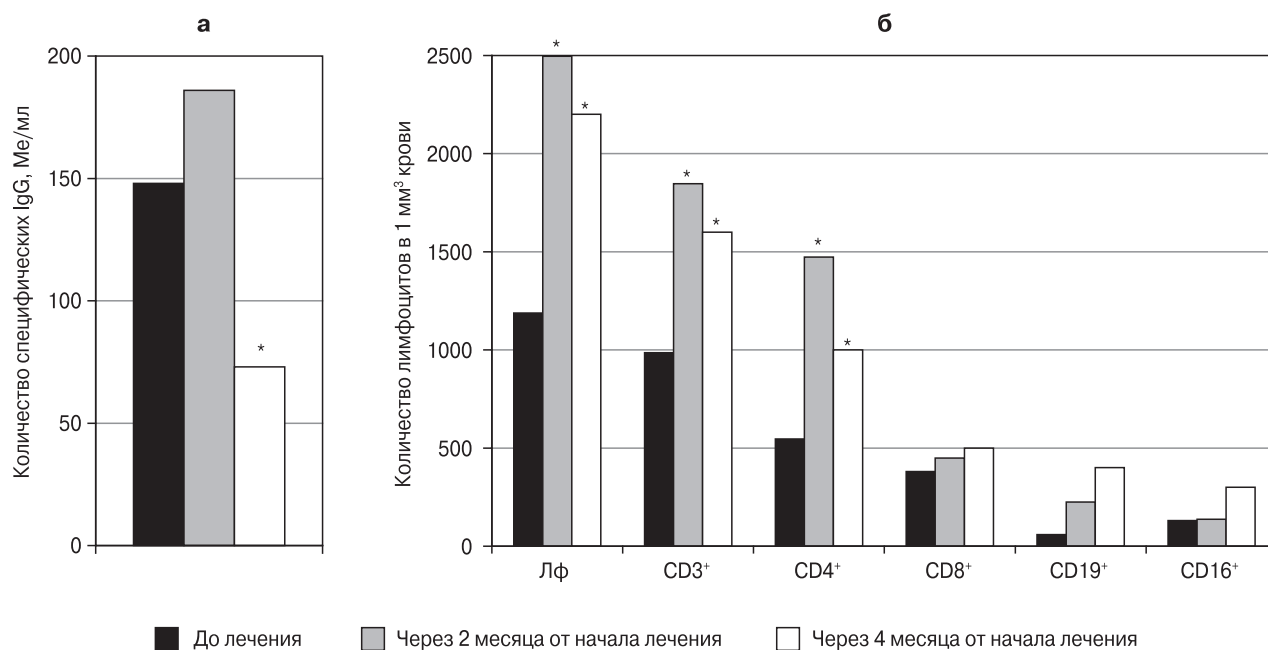
## Обсуждение

Анализируя полученные результаты, складывается впечатление, что хронически рецидивирующее течение оппортунистических инфекций — это особое состояние организма. Потерпев неудачу в борьбе с острой инфекцией, иммунная система меняет тактику и переходит к «глубоко эшелонированной обороне». Организм пытается сосуществовать с инфекцией. Такая тактика позволяет сэкономить силы и не сгореть в горниле иммунного ответа, однако выздоровления также не наступает, и чем дольше тянется это сосуществование, тем в большей степени иммунитет истощается и угнетается. Этому сценарию также способствует стремление оппортунистических инфекций не уничтожить организм хозяина, а жить в нем вечно. При этом невыраженность клинической симптоматики приводит к тому, что пациент не обращает внимания на свое «недомогание» и не принимает необходимых лекарств. У всех обследованных нами пациентов анамнез заболевания составил не



**Рисунок 3. Динамика специфических антител после лечения**





**Рисунок 4. Динамика специфических антител (а) и показателей клеточного иммунитета (б) у пациентов с ЦМВ-инфекцией, не ответивших на проводимую терапию снижением специфических антител**

Примечание: \* $p < 0,05$ .

менее 6 месяцев, только после этого пациенты обращались к врачу. Однако, стандартная противовирусная или противобактериальная монотерапия давала лишь временное улучшение. Иммунитет — это саморегулирующаяся система. Оставаясь подавленной в течение многих месяцев, даже лишившись пресса оппортунистической инфекции, иммунная система не возвращается к исходно нормальному состоянию, а продолжает поддерживать достигнутое состояние, хоть и подавленного, но равновесия. В результате, после отмены этиотропной терапии, оппортунистическая инфекция вновь занимает свое место. Только использование в комплексной схеме лечения оппортунистических инфекций одновременно со специфической противовирусной или антибактериальной терапией также и иммунокорректоров приводит, практически, к выздоровлению пациентов. Аналогичные результаты, хотя и в несколько ином воплощении, представляли несколько групп независимых исследователей [1, 4, 8, 12]. Несмотря на практически одинаковые механизмы действия, указанные в инструкциях использованных иммуномодуляторов, было показано, что их действие на пациентов все-таки различается и определяется исходным состоянием иммунной системы. Определение иммунного статуса позволяет подобрать адекватную схему лечения для каждого больного.

## Список литературы

1. Cottone M., Pietrosi G., Martorana G., Casa A., Pecoraro G., Oliva L., Orlando A., Rosselli M., Rizzo A, Pagliaro L. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 773–775.
2. Docke W.D., Prosch S., Fietze E., Kimel V., Zuckermann H., Klug C., Syrbe U., Kruger D.H., Baehr R. von, Volk H.D. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 268–269.
3. Docke W.D., Kiessling C., Worm M., Friedrich M., Pruss A., Weitz M., Prosch S., Kern F., Volk H.D., Sterry W., Asadullah K. Subclinical activation of latent cytomegalovirus (CMV) infection and anti-CMV immune response in patients with atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 2003. — Vol. 148. — P. 954–963.
4. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. — 2010. — Vol. 38. — P. 92–98.
5. Kutza A.S., Muhl E., Hackstein H., Kirchner H., Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 26. — P. 1076–1082.
6. Mocarski E.S., Shenk T., Pass R. Cytomegaloviruses // *Fields Virology*. Vol. 2; ed. D. Knipe, P. Howley. — Fifth ed. — Lippincott Williams and Wilkins, 2007. — P. 2701–2772.
7. Muller L. von, Klemm A., Durmus N., Weiss M., Suger-Wiedeck H., Schneider M., Hampl W., Mertens T. Cellular immunity and active human cytomegalovirus

- infection in patients with septic shock // *J. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 196. — P. 1288–1295.
8. Papadakis K.A., Tung J.K., Binder S.W., Kam L.Y., Abreu M.T., Targan S.R., Vasilias E.A. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2137–2142.
  9. Reeves M.B., MacAry P.A., Lehner P.J., Sissons J.G., Sinclair J.H. Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 4140–4145.
  10. Taylor-Wiedeman J., Sissons J.G., Borysiewicz L.K., Sinclair J.H. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells // *J. Gen. Virol.* — 1991. — Vol. 72. — P. 2059–2064.
  11. Soderberg-Naucler C., Fish K.N., Nelson J.A. Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors // *Cell.* — 1997. — Vol. 91. — P. 119–126.
  12. Yoshino T., Nakase H., Ueno S., Uza N., Inoue S., Mikami S., Matsuura M., Ohmori K., Sakurai T., Nagayama S., Hasegawa S., Sakai Y., Chiba T. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1516–1521.
  13. Zanghellini F., Boppana S.B., Emery V.C., Griffiths P.D., Pass R.F. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 180. — P. 702–707.
  14. Ziemann M., Unmack A., Steppat D., Juhl D., Gorg S., Hennig H. The natural course of primary cytomegalovirus infection in blood donors // *Vox Sang.* — 2010. — Vol. 99. — P. 24–33.