

Ю. В. Редькин¹,
доктор медицинских наук

Т. И. Долгих²,
доктор медицинских наук

Э. Ф. Зайкова³,
кандидат медицинских наук

А. Ю. Одокиенко⁴,
кандидат медицинских наук,

В. Ю. Редькина⁴,
кандидат медицинских наук

¹ Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями

² Омская государственная медицинская академия,

³ Городская клиническая инфекционная больница № 1

⁴ ООО «Кабинет профессора Редькина Ю. В.», г. Омск, Россия

Оппортунистические инфекции: эпидемиологические, иммунологические и фармакотерапевтические аспекты

Исследована частота и особенности течения оппортунистических инфекций (ОПИ): герпетической (ВПГ), цитомегаловирусной (ЦМВ), папилломавирусной (ВПЧ), кандидозной, хламидийной и токсоплазменной, изучено состояние иммунного статуса пациентов и влияние комбинированной фармакотерапии. Сделан вывод о том, что комбинация стандартной этиотропной терапии у пациентов с герпетической инфекцией и другими ОПИ с комплексом современных иммуномодуляторов (Панавир + Ронколейкин + Галавит) оказывает наиболее выраженное действие по критериям клинической и лабораторной эффективности.

Решение приоритетных задач, стоящих перед национальным здравоохранением, требует оптимального использования ресурсов, реалистичного подхода к разработке медико-социальных программ в области охраны здоровья населения с учетом федеральных и региональных компонентов. В его основе лежит эффективная модель функционирования всей системы здравоохранения.

Начало XXI века отмечено значительным увеличением количества случаев иммунозависимых заболеваний с их реструктуризацией в сторону хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, развивающихся на фоне дисрегуляции системы иммунитета, а также частоты преморбидных состояний. В последнее десятилетие характер серьезной медико-социальной проблемы приобрели оппортунистические инфекции (ОПИ) вследствие их широкого распространения и крайне неблагоприятного влияния на уровень общего и репродуктивного здоровья населения [1]. Проблема осложняется также широким полиморфизмом клинической картины и лабораторных показателей у больных с ОПИ, затрудняющим своевременную и дифференциальную диагностику.

К группе ОПИ относят те инфекции, которые манифестируют у лиц с иммунодефицитными состояниями любой природы [2]. Рост заболеваемости ОПИ обусловлен рядом факторов. Особое значение имеют антропогенная трансформация внешней среды, постоянный психоэмоциональный стресс и низкий социально-экономический уровень жизни, а также особенности климата. Роль этих факторов для регионов Сибири и Крайнего Севера возрастает многократно, так как области особого «неблагополучия» в настоящее время располагаются преимущественно за Уралом.

Современное представление о здоровье как о качестве организма, выражающемся в адекватном его функционировании при определенных генетических данных и условиях окружающей среды, ставит вопрос о качестве жизни (КЖ) индивидуума, а не только о его биологическом выживании [3]. Сегодня качество жизни определяют как интегральную характеристику физического, психического, эмоционального и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии. КЖ должно соотноситься с показателем социально-гигиенического мониторинга, учитывая его географическое положение и экономику [4]. Система социально-гигиенического мониторинга определяет критерии риска для КЖ и его прогноз на уровне региона, что лежит в основе методологии управления здравоохранением и всей социальной сферой территории и крайне необходимо для разработки и оценки эффективности медико-социальных программ в сфере здравоохранения [5]. Изучение с этих позиций ОПИ является важной социальной задачей. Актуальность указанной проблемы также связана с отсутствием единых подходов к фармакологической коррекции имеющихся у больных с ОПИ расстройств, равно как и единых национальных протоколов иммунологического сопровождения.

Из группы ОПИ ведущая роль во влиянии на репродуктивное здоровье населения, определяющее возмож-

ность воспроизводства здорового потомства и гармонию психосексуальных отношений в семье, отводится герпетической (ВПГ), цитомегаловирусной (ЦМВ), папилломавирусной (ВПЧ), кандидозной, хламидийной и токсоплазменной инфекциям. Большинство этих заболеваний относится к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) [6–9].

Материалы и методы исследования

Особенности течения оппортунистических инфекций с позиций влияния на репродуктивное здоровье женщин изучены на основании обследования 3200 пациенток. Оценка КЖ проведена у 230 больных с ОПИ (ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз, микст-инфекции) с помощью стандартизированного опросника SF-36v2 (Ware J. E. [et al.], 1994, цит. по [4]). Оценивались различные составляющие КЖ: социальное, физическое и духовное благополучие.

Дизайн исследования: проведено простое слепое исследование, представленное как исследование серии случаев с элементами когортного. Всего выделено 8 шкал, отражающих объективное состояние или субъективное восприятие пациентом своего физического или душевного здоровья (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное ролевое функционирование, психологическое здоровье). Исходя из значений по каждой шкале, определялись интегральные показатели общего физического и душевного состояния.

При верификации диагноза использовались различные скринирующие и уточняющие серологические и молекулярно-биологические методики (ИФА, РИФ, ПЦР). Для установления природы микоза слизистых оболочек применялась также микроскопия мазка отделяемого.

Исследование иммунного статуса пациентов ($n = 175$) включало определение содержания и соотношения (CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95, HLA-DR) основных субпопуляций иммунорегуляторных клеток; ответа Т-лимфоцитов на митогенный стимул в реакции РБТЛ на ФГА; исследование уровней сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК с изучением их размерности; исследование показателей фагоцитоза нейтрофилов; определение интерфероновидного статуса и уровня цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10).

При оценке иммунного статуса использовался комплексный подход, основанный на частотном анализе и определении коэффициентов диагностической ценности для каждого показателя. Сущность частотного анализа заключается в установлении доли пациентов, имеющих показатели определенной величины, так как анализ средних величин в данном случае не отражает истинной картины им-

мунных нарушений, поскольку усредняет параметры отдельных пациентов в группе, которые могут быть различными, в том числе по вектору нарушений [10]. В наших исследованиях анализировались все показатели иммунной системы, определялись доля пациентов, имеющих 1, 2 или 3-ю степень иммунных нарушений, а также вектор этих нарушений (супрессия или стимуляция показателя). При расчете степени иммунных нарушений применялась формула [10]:

$$\text{Степень иммунных нарушений} = M_1/M \cdot 100\%,$$

где: M_1 — показатель конкретного больного; M — показатель, принятый за норму; легкая степень — отклонение от нормы на 1–33%; средняя степень тяжести — отклонение от нормы на 34–66%; тяжелая степень иммунных расстройств — отклонение от нормы более чем на 66%.

В последующем по рейтинговому алгоритму с учетом степени иммунных нарушений и величины коэффициента диагностической ценности для каждого показателя параметры иммунной системы выстраивались в порядке снижающейся значимости с указанием вектора их изменений, образуя формулу иммунных расстройств. Кроме того, интегральная оценка степени иммунодефицита (СИД) также проводилась по комплексному методу Центрального НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова.

В лечении больных с различными ОПИ всегда использовали комбинированную фармакотерапию. При рецидивирующих вариантах патологии применяли противовирусную, а при необходимости и антифунгальную терапию в супрессирующем режиме. Основным антивирусным средством был новый российский препарат Панавир (ЗАО «Флора и Фауна», Москва), оказывающий мощное антивирусное и иммуномодулирующее действие. Панавир — универсальный противовирусный препарат, так как проявляет вирулицидный эффект против ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Он ингибирует синтез ранних и поздних вирусных белков, тормозит репликацию вирусов в инфицированных клетках, оказывает цитопротективное действие. Кроме того, препарат является индуктором интерфероногенеза, что дополняет его антивирусный эффект и оказывает иммуномодулирующее действие. Благодаря широкому спектру действия, Панавир эффективен не только против вируса герпеса, но и против вируса папилломы человека, ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр. Особую ценность препарат имеет при микст-инфекции.

Панавир назначали в дозе 100 мг, внутривенно струйно по 5 мл 0,004% раствора с интервалом 48 ч. Всего использовали 3–5 инъекций на курс. В течение года курсы терапии повторялись в среднем 3 раза. При наличии герпетической рецидивирующей инфекции применяли препараты аномальных нуклеозидов (ацикловир, валацикловир) в супрессирующем режиме от 2 до 6 мес. В зависимости от характера измене-

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

ний интерферонового статуса для фармакотерапии больных с ОПИ вирусного генеза препараты интерферонов применяли дифференцированно. При сниженном уровне эндогенного интерферона назначался Генферон либо Кипферон (свечи по 500 000 МЕ 2 раза в сутки, 10 дней, далее еще 10 свечей по 1 000 000 МЕ 2 раза в неделю). При сохраненной способности клеток продуцировать интерфероны использовался индуктор интерферонотропности Циклоферон.

В качестве основных иммуномодулирующих средств чаще всего применялся Ронколейкин (по 500 000 МЕ подкожно в две точки, 1 раз в 3 дня, № 2–3), а также синтетический фталгидразидный иммуномодулятор и противовоспалительный препарат Галавит (ЗАО ЦСМ «Медикор», Москва) по 100 мг, внутримышечно 1 раз в сутки, 10 дней, а затем по 100 мг в ректальных свечах 1 раз в 2 дня, № 10. С учетом выраженного противовоспалительного эффекта Галавита особенно важным было его использование при рецидивах хронического токсоплазмоза, при наличии активной вирусной инфекции органа зрения (офтальмогерпес, поражение глаза ЦМВ), при воспалительных заболеваниях органов малого таза. При выраженном иммунокомплексном синдроме использовался также Полиоксидоний (ректальные свечи, 12 мг).

При выраженном оппортунистическом рецидивирующем микозе (кандидозный вагинальный вульвовагинит — ВВК, либо респираторный микоз) в зависимости от лекарственного анамнеза использовался флуконазол (Дифлюкан, Микосист, Флуконаст, Дифлазон). Препарат назначался в капсулах по 50 мг на прием, ежедневно на протяжении недели, затем в профилактическом режиме в капсулах по 150 мг на прием, однократно в месяц, на протяжении 6 мес. При неоднократном использовании флуконазола у женщин с ВВК в предыдущий до обследования период альтернативным препаратом являлся итраконазол (Орунгал, Румикоз) по 100 мг на прием, 2 раза в сутки в течение

3 дней, затем по 200 мг на прием, 1 раз в месяц на протяжении 3 мес.

Симптоматическая фармакотерапия проводилась по необходимости.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических критериев: Вилкоксона, Манна–Уитни, Мак-Немара, χ^2 Пирсона. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Оценку достоверности различий между средними при нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень заболеваемости населения Омской области ИППП после спада в 1999 и 2000 гг. имеет тенденцию к увеличению (табл. 1). В целом с 2001 по 2006 г. заболеваемость инфекциями, передающимися половым путем, возросла более чем на 59%.

Как следует из табл. 2, заболеваемость ИППП второго поколения на территории Омской области превышает уровень таковой в РФ по большинству нозологических форм, прежде всего по герпетической и папилломавирусной инфекциям.

Среди жителей г. Омска и Омской области серопозитивность по ОПИ составляет 81%. По сравнению с 2000 г. темп прироста заболеваемости ИППП второго поколения (в том числе и по ОПИ) составляет более 40%.

Важной особенностью ОПИ является их персистирующее течение и влияние на репродуктивное здоровье. Наиболее отчетливо это проявляется в отношении репродуктивного здоровья женщины. Это реализуется высокой частотой встречаемости и отсутствием тенденции к снижению ОПИ при заболеваниях мочеполового тракта, высокой частотой микст-инфек-

Таблица 1. Заболеваемость населения Омской области ИППП

Показатель	Год							В среднем за 10 лет
	1997	1998	1999	2000	2001	2005	2006	
Заболеваемость	2174,2	1618,9	1156,9	1079,0	1420,6	1672,4	1721,1	1548,8

Таблица 2. Заболеваемость населения Омской области ИППП второго поколения в 1997–2006 гг.

Нозологическая форма	Год							В среднем за 10 лет	По РФ (2000)
	1997	1998	1999	2000	2001	2005	2006		
Трихомониаз	308,9	201,5	226,5	192,0	248,8	237,9	258,7	239,3	319,7
Хламидиоз	320,3	291,2	234,5	258,1	181,8	254,7	273,1	212,8	126,2
Уреаплазмоз	206,8	142,3	119,2	99,9	133,1	178,4	187,2	152,4	–
Бактериальный вагиноз	258,6	226,6	120,6	121,8	229,0	257,6	263,7	211,1	–
Кандидоз	527,0	310,0	100,8	89,6	321,5	333,5	317,3	285,7	–
Герпес	12,9	17,5	18,5	16,9	20,7	26,2	26,8	19,9	18,4
Остроконечные кондиломы	37,9	36,1	31,7	27,7	38,9	45,2	43,8	37,3	27,4
Итого	1672,4	1225,2	851,8	806,0	1173,7	1333,5	1341,2	1200,5	–

ций с повышенной патогенностью возбудителей и резистентностью их к современной фармакотерапии. Другой клинической особенностью этих заболеваний является их хроническое, малосимптомное течение с наличием частых рецидивов, поражением различных органов и функциональных систем (мочеполовая система — желудочно-кишечный тракт и внутренние органы, бронхолегочная система, нервная система, глаз и т. д.). При исследовании иммунного статуса таких пациентов практически всегда выявляются различные варианты комбинированного иммунодефицита, включая сложные изменения цитокинового статуса и факторов неспецифической защиты. Если у женщин регистрируются многообразные осложнения беременности, то у мужчин, как правило, при наличии персистирующих ОПИ выявляются значительные нарушения спермограммы. Очень часто у мужчин при наличии активной ОПИ с локализацией в генитальном тракте в анамнезе имеются указания на варикоцеле, паховую грыжу и другие аномалии, хронический простатит.

По нашим данным, в последние годы у женщин с патологией мочеполовой системы частота активной герпетической и папилломавирусной инфекции увеличилась в 2 раза (см. табл. 2). Кроме того, возросла также и частота цитомегаловирусной инфекции (более чем в 1,5 раза). Следует подчеркнуть, что активное течение ЦМВИ у женщин в отсутствие беременности часто проявляется лишь синдромом астении, сопровождающимся эпизодическим или периодическим субфебрилитетом. На фоне повышения встречаемости вирусных ОПИ (ЦМВ, ВПГ, папилломавирусной инфекции) в последние годы отмечается относительное (но не абсолютное) снижение частоты хламидийной и хламидийно-бактериальной инфекции. Современные методы молекулярно-биологического анализа (ПЦР-диагностика, ИФА, разные варианты иммунного блоттинга и др.) позволяют клиницисту адекватно диагностировать и оценивать течение ОПИ, а также эффективность лечения. Например, для диагностики хронических, вяло текущих форм урогенитального хламидиоза полезную информацию дает метод иммуноблота по IgA.

В группе больных с хроническим хламидиозом ассоциированная вирусная инфекция отмечалась в 56%, при этом в 33% случаев она сочеталась с ВПГ-инфекцией. В составе цервиковагинальной микрофлоры выявлялись ассоциации хламидий с генитальными микоплазмами, вирусом простого герпеса, вирусом папилломы человека, дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Хронические и персистирующие формы данной патологии отмечены в 75% случаев.

Среди пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия, у 50% которых был установлен восходящий вариант хламидийной инфекции, в $1/3$ случаев отмечался ассоциированный характер поражения.

У беременных с осложненным акушерским анамнезом среди сочетанных ОПИ превалировала ЦМВИ. Частота сочетания ЦМВИ с токсоплазмозом составила 45%, с хламидиозом — 36%, с хламидиозом и токсоплазмозом у беременных — 19%.

Тяжелые нарушения фетоплацентарного кровообращения отмечены у таких пациенток в 18% случаев, самопроизвольные выкидыши — в 10%, преждевременные роды — в 20% наблюдений.

Анализ имеющихся данных указывает на увеличение частоты ВПГ-инфекции с признаками активности процесса в 2 раза, ЦМВИ — в 1,7 раза по сравнению с предыдущим пятилетним периодом. Активная ВПГ-инфекция встречается в 32% случаев, ЦМВИ с признаками активации (данные РИФ, ПЦР и иммуноблота) — в 37%.

Анализ особенностей клинико-лабораторного течения ОПИ у обследованных больных показал, что ассоциированные бактериально-вирусные инфекции более чем у половины больных (56%) имели агрессивное течение с частыми эпизодами (4–6 и более в год) реактивации, в 16% случаев инфекции протекали с типичной клинической картиной, в остальных случаях имелось атипичное или бессимптомное течение. Исследования на ЦМВИ с детекцией ДНК, антигена вируса с оценкой иммунологического статуса подтвердили у 22% пациентов первичную инфекцию, у 48% — реактивацию, у остальных — персистирующую инфекцию. Для диагностики хронической формы бактериальной или бактериально-вирусной инфекции органов малого таза имеет значение проведение методики иммуноблотинга для обнаружения антител класса IgA к соответствующему возбудителю.

Исследование иммунного статуса у пациентов с персистирующим течением ВПГ- и ЦМВ-инфекции, хроническим течением урогенитального хламидиоза свидетельствует, что у этих больных формируется длительная (пожизненная) иммуносупрессия. Применение современных методов молекулярной биологии позволило выделить следующие механизмы ее формирования: прямое действие полной или abortивной репродукции возбудителя на структурную и функциональную полноценность лимфоцитов, угнетающее действие на иммунную систему растворимых факторов вирусного, бактериального или животного происхождения, освобождающихся из поврежденных клеток, дисбаланс регуляции иммунной системы, прежде всего цитокинового порядка в результате развития любого из трех указанных выше механизмов иммуносупрессии.

При иммунологическом обследовании с использованием тестов I уровня у всех больных обнаруживалось наличие активного инфекционного синдрома: относительный и/или абсолютный лимфоцитоз регистрировался у 63% пациентов.

Кроме того, оценка иммунологических показателей выявляла у 74% обследованных, в основном с микстинфекцией, выраженную иммунодепрессию на уровне Т-звена (снижение содержания CD4, CD16,

■ ■ ■ ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ ■ ■ ■

CD25, CD56, низкий индекс РБТЛ), дисбаланс В-звена более чем у 70% пациентов (значимое снижение сывороточного IgA, повышение или снижение выше нормы уровня IgM, высокое содержание патогенных ЦИК), а также недостаточность фагоцитоза. При этом у больных с хроническим и часто рецидивирующим генитальным герпесом отмечался высокий уровень ФНО α , у половины из них отмечался также повышенный уровень стимулированного INF- γ .

У четверти пациентов (28%) с хронической хламидийно-вирусной инфекцией с низким содержанием INF- γ был установлен количественный дефицит C3–C4-компонентов комплемента. При тяжелом течении хронических форм инфекции способность синтезировать INF- α и INF- γ была резко сниженной.

В целом формула иммунных расстройств выглядела следующим образом: CD4⁻ IPII⁻ ЦИК⁺ ИЗФ⁻ IgM⁺. С использованием комплексного метода оценки иммунного статуса выявлен иммунодефицит тяжелой степени тяжести у 57% больных. Иммунодефицит средней степени тяжести у 28%, легкой степени тяжести у 15%.

При изучении состояния местного иммунитета при микст-форме ОПИ (хламидийно-вирусная инфекция) установлен активированный профиль гуморального иммунного ответа с преобладанием иммунопатологического компонента в слизистой оболочке шейки матки. Так, морфометрический анализ плазмочитов при патологии шейки матки на фоне герпетической моноинфекции выявил снижение всех иммунофенотипов плазматических клеток; при ассоциированной хламидийной инфекции отмечена пролиферация IgG-содержащих клеток на фоне дефицита IgA-плазмочитов.

Клинические проявления ОПИ были очень разнообразны — от бессимптомного носительства (19%) до полиорганных поражений с развитием тяжелых осложнений при низком качестве жизни пациентов. Наиболее частым клиническим проявлением активной ОПИ являлся астеновегетативный синдром с длительным или эпизодическим субфебрилитетом. Кроме того, указанный синдром сопровождался рецидивирующими респираторными инфекциями, дисбиозом кишечника или рецидивами генитального кандидоза, что расценивалось как проявление вторичного иммунодефицита.

При сравнении показателей качества жизни установлено, что у больных с активной ОПИ независимо от вида возбудителя значимо снижены интегральные показатели как физического, так и душевного (умственно-эмоционального) здоровья. Наиболее значимое снижение показателей КЖ регистрировалось по шкалам полноценности и ощущения жизни и общего психического здоровья (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$).

Наихудший показатель общего душевного состояния регистрировался у больных с герпетической инфекцией, что согласуется с данными о том, что психологическая травма у этих пациентов бо-

лее существенно отражается на качестве жизни, чем тяжесть самого заболевания. У этих пациентов психологические проблемы без адекватной коррекции могут нарастать, а депрессия и страх приводят к тому, что рецидивы герпетической инфекции становятся частыми и тяжелыми.

Несмотря на то, что многие вирусные ОПИ, в частности герпетическая инфекция, являются плохо контролируруемыми заболеваниями, появление в последние годы новых фармакотерапевтических технологий вселяет надежду. Исходя из того, что в развитии герпетической инфекции и других ОПИ существенную роль играет дезинтеграция системы иммунитета, повышение эффективности лечения и профилактики рецидивов связано с разработкой, внедрением и оценкой способов рациональной комплексной этиотропной (противовирусной) и патогенетической (иммунокорректирующей) фармакотерапии. Отсутствие единых унифицированных протоколов и стандартов иммунотропной фармакотерапии предопределяет необходимость их разработок на основе сведений о характере иммунологических нарушений и особенностях клинической фармакологии имеющихся лекарственных препаратов, включая показатели фармакоэкономической эффективности.

На сегодняшний день в арсенале клинического иммунолога имеются более 100 доступных иммуноактивных и противовирусных препаратов. В нашем исследовании в десятку наиболее часто назначаемых препаратов вошли Галавит, Панавир, Ронколейкин, Генферон, Полиоксидоний и др. (табл. 3). Следует подчеркнуть, что при наличии активной герпетической инфекции, протекающей с частыми рецидивами, в качестве базовой фармакотерапии всегда использовался ацикловирсодержащий препарат (Ацикловир, Валацикловир, Фамцикловир) в супрессирующем режиме.

Динамика клинических симптомов герпетической инфекции после курса стандартной терапии (Ацикловир + Циклоферон или Виферон + Тималин) отражена в табл. 4.

В результате такой терапии продолжительность ремиссии осталась прежней у 20% пациентов, в остальных случаях отмечалось увеличение продолжительности безрецидивного периода в среднем в $2,31 \pm 0,34$ раза, при этом значительное улучшение (увеличение безрецидивного периода более чем в 3 раза) отмечалось в 40% случаев. Во время лечения рецидивы (в редуцированной форме, длительность 2–3 дня) возникали у 10% пациентов, после его завершения 15% больных не регистрировали возникновения рецидивов вплоть до времени повторного визита. Кроме того, у трети пациентов, имевших проявления астенического синдрома до проведения курса стандартной комплексной терапии, отмечалось снижение астении (и по субъективной оценке пациентов, и по дан-

ным опросника качества жизни MFI-20). Вегетативные расстройства не имели положительной динамики у всех пациентов. Нормализация температуры тела в результате такого лечения отмечалась в 62% случаев, что является статистически значимым (критерий Мак-Немара для связанных групп; $p = 0,03$). Отрицательные результаты РИФ отмечались у 40% больных.

Таблица 3. Частота использования различных иммуноактивных средств у больных с ОПИ в г. Омске

Иммуноактивные средства	Число пациентов	
	абс. число	%
Галавит	292	50
Панавир	259	44
Ронколейкин	225	39
Генферон	110	19
Полиоксидоний	107	18
Тималин	71	12
Циклоферон	70	12
Индинол	62	11
Милдронат	60	10
Имунофан	58	10
Итого	1314	100

После лечения у большинства больных сохранялся относительный лимфоцитоз, но снизилась его выраженность. Эозинофилопения отмечалась несколько чаще (у 15% пациентов, $p < 0,01$, критерий Мак-Немара). Также у 15% больных выявлялась моноцитопения. В целом это свидетельствовало о продолжающейся активности инфекционного синдрома.

При анализе иммунологической эффективности проведенной стандартной терапии методом частотного анализа было показано статистически значимое ($p = 0,012$, критерий Мак-Немара) снижение доли больных, имеющих легкую и среднюю степени тяжести иммунных нарушений по содержанию CD4-лимфоцитов. Нормализация соотношения CD4/CD8 отмечалась в 62% случаев ($p > 0,05$), легкая степень иммунных нарушений сохранялась в 29% случаев, и в 10% регистрировалась отрицательная динамика. Кроме того, наблюдалась положительная динамика показателей фагоцитоза. До проведения курса терапии 40% пациентов имели среднюю степень иммунных нарушений, и в 60% случаев по этому показателю регистрировалась легкая степень выраженности. После проведенного курса терапии в 17,7% случаев отмечалась нормализация данного показателя ($p < 0,001$; критерий Мак-Немара), в 64,7% случаев сохранялось снижение показателя легкой степени тяжести и в 17,7% случаев

динамика отсутствовала. Статистически значимо снизилась доля пациентов, имеющих тяжелую степень иммунных нарушений по комплексному методу Центрального НИИ им. И. И. Мечникова ($p = 0,012$), хотя в целом положительную динамику иммунного статуса в результате стандартной терапии можно расценивать как незначительную. Сохранялись признаки иммунокомплексного синдрома (уровень ЦИК оставался прежним, а у 10% больных появились криоглобулины), а по ряду показателей регистрировалась негативная динамика.

Отсутствовала тенденция к нормализации реакции бластной трансформации лимфоцитов, нарастал дефицит общей популяции Т-лимфоцитов ($p = 0,002$; критерий Мак-Немара) и субпопуляции CD16-лимфоцитов, хотя и легкой степени выраженности ($p = 0,006$; критерий Мак-Немара).

Описанная динамика клинических и иммунологических показателей обусловлена в первую очередь положительным эффектом противовирусной химиотерапии, потенцированной применением индукторов интерфероногенеза (Циклоферон) или препарата интерферона (Виферон-II). В нашем исследовании наиболее отчетливо проявилась тенденция к нормализации показателя завершенности фагоцитоза. Положительные сдвиги показателей клеточного иммунитета (нормализация уровня CD4-лимфоцитов) обусловлены воздействием тимических факторов (тималин), основной эффект которых заключается в регуляции соотношения иммунокомпетентных клеток. Однако, по-видимому, применения стандартной фармакотерапии недостаточно для достижения продолжительного клинического и иммунологического эффекта. Некоторые негативные сдвиги в иммунном статусе свидетельствуют о тенденции к прогрессированию инфекционного процесса, который только на время сдерживается применением стандартной терапии.

В этом плане представляют интерес результаты фармакотерапии пациентов с ОПИ комплексом современных химиотерапевтических (противовирусных, антимикотических, антибактериальных) и иммуноактивных средств нового поколения. Это, прежде всего, препараты Панавир, Галавит, Ронколейкин и Полиоксидоний. В зависимости от особенностей иммунного статуса пациентов и клинической фармакологии указанные препараты назначались в комплексе с описанной выше базовой терапией.

Панавир является, на сегодняшний день, пожалуй, единственным средством, позиционирующимся как ан-

Таблица 4. Динамика клинических симптомов герпетической инфекции после курса стандартной терапии ($n = 40$)

Показатель	До лечения	После лечения
Продолжительность ремиссии, нед.	5,98 ± 0,70	13,47 ± 1,89
Длительность рецидива герпетической инфекции, дни	7,24 ± 0,62	4,00 ± 0,39
Субфебрилитет, %	40,00 ± 10,95	15,00 ± 7,98*
Астения, %	60,00 ± 10,95	40,00 ± 10,95
Вегетативные расстройства, %	45,00 ± 11,12	45,00 ± 11,12

* Различия статистически значимы, $p < 0,05$; критерий Мак-Немара.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

тивирусный препарат широкого спектра действия, включая вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и вирус папилломы человека. Поэтому Панавир использовался практически у всех пациентов, имеющих активную ЦМВ-инфекцию и Эпштейна–Барр-вирусную инфекцию (как в моноварианте, так и при микст-инфекции).

Галавит является эффективным средством воздействия на систему активированных фагоцитов с антицитокиновым компонентом регуляции иммунного ответа.

Российский цитокиновый препарат Ронколейкин является наиболее эффективным иммунорегулятором клеточного звена иммунитета с доказанными свойствами. Поэтому он использовался как фактор активации, пролиферации и дифференцировки НК-клеток, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов и как фактор регуляции Th1/Th2 баланса.

Динамика клинических данных в результате проведения терапии с включением Панавира, Ронколейкина и Галавита отражена в табл. 5.

Во время проведения курса фармакотерапии с включением Панавира, Ронколейкина и Галавита рецидив инфекции отмечали 15% пациентов, после его завершения рецидивов не было у 70% больных до времени контрольной явки (т. е. в течение 3–4 последующих за лечением месяцев). Ремиссия ГИ не была достигнута лишь у 10% случаев, у остальных пациентов продолжительность безрецидивного периода возросла в среднем в $3,53 \pm 0,45$ раза, при этом значительное улучшение было достигнуто в 85% случаев. Кроме того, у 70% пациентов отмечалось снижение продолжительности последующего рецидива инфекции. В результате лечения отмечались нормализация температуры тела (у 76,9%), а также снижение проявлений астенического синдрома (у 86,7% пациентов). В 50% случаев нормализовались вегетативные функции (по данным опросника Вейна).

Применение комплексной фармакотерапии (Панавир + Ронколейкин + Галавит) у больных с ЦМВИ и хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекцией, папилломавирусной или микст-инфекцией также приводило к значительному улучшению общего состояния, нормализовало вегетативные функции (45,5%), температуру тела (67,6%), существенно удлиняло латентный период.

Используемый комплекс иммуномодулирующих средств в большинстве случаев (79,1%) нормализовал лей-

коцитарную формулу. Наиболее значимые позитивные сдвиги иммунного статуса характеризовались изменением содержания CD4-лимфоцитов (в 65,5% случаев произошла полная нормализация показателя), повышением доли общей популяции Т-клеток (CD3, а также CD16), снижением доли пациентов, имеющих среднюю и тяжелую степень иммунных нарушений, нормализацией уровня сывороточного IgM (55,6%). Положительная динамика отмечалась в отношении показателей фагоцитоза, особенно индексов завершенности фагоцитоза РБТЛ. В результате существенно снижалась суммарная степень иммунных нарушений ($p = 0,009$; критерий Мак-Немара).

После курса лечения с использованием Панавира, Ронколейкина и Галавита во всех группах пациентов с ОПИ выявлена статистически значимая положительная динамика показателей качества жизни по шкале полноценности ощущения жизни ($p = 0,04$; критерий Уилкоксона), и суммарной шкале общего душевного состояния ($p = 0,018$; критерий Уилкоксона). Пограничный уровень значимости ($p = 0,05$) был достигнут для показателей шкалы общего уровня физического здоровья.

При анализе клинико-лабораторных показателей пациентов, имевших слабую позитивную динамику, выявлена низкая приверженность (комплаенс) этих больных к назначенной терапии. Нерегулярный прием препаратов, частые переохлаждения и перегревания, излишняя инсоляция, регулярный прием алкоголя и никотина, различные стрессовые ситуации на почве семейных или производственных отношений существенно снижали качество лечения и приводили к более быстрой реактивации инфекции.

Следует подчеркнуть, что при хронических персистирующих ОПИ с частыми периодами реактивации однократно проведенный курс лечебно-восстановительных мероприятий не восстанавливает в полной мере многие параметры иммунограммы, вегетативного статуса и показателей качества жизни до уровня нормы. Последнее означает, что цикл реабилитационных воздействий должен быть расширен до 3–4 раз в год.

Выводы

1. В последние годы отмечается значительное увеличение частоты инфекций, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2-го типов, ЦМВ и Эпштейна–Барр, в том числе в группе больных с заболеваниями урогенитального

Таблица 5. Динамика клинических симптомов герпетической инфекции в результате курса комплексной фармакотерапии с включением Панавира, Ронколейкина и Галавита ($n = 80$)

Показатель	До лечения	После лечения
Продолжительность ремиссии, нед.	$4,63 \pm 0,49$	$14,33 \pm 2,04$
Длительность рецидива инфекции, дней	$6,73 \pm 0,54$	$4,71 \pm 0,58$
Субфебрилитет, % больных	$65,00 \pm 10,67$	$15,00 \pm 7,98^*$
Наличие астении, % больных	$75,00 \pm 9,68$	$10,00 \pm 6,71^*$
Вегетативные расстройства, % больных	$65,00 \pm 10,67$	$25,00 \pm 7,25^*$

* Различия статистически значимы, $p < 0,01$; критерий Мак-Немара.

тракта. На современном этапе эпидемиологического процесса изменилась структура урогенитального хламидиоза с превалированием хронических и персистирующих форм, нередко сочетающихся с активной герпетической, ЦМВ- и ВЭБ-инфекцией, папилломавирусной инфекцией, развитие и течение которых во многом определяют особенности развития иммунного ответа и степень ком-

бинированного иммунодефицита.

2. Комбинация стандартной этиотропной фармакотерапии у пациентов с герпетической инфекцией и другими ОПИ с комплексом современных иммуномодуляторов (Панавир + Ронколейкин + Галавит) оказывает наиболее выраженное действие по критериям клинической и лабораторной эффективности.

Литература

1. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / под ред. Ю. В. Редькина, О. А. Мирошника, В. В. Лобова. — Омск : ОГМА, 2002. — 100 с.
2. *Прозоровский С. В.* Возбудители оппортунистических инфекций — роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики / С. В. Прозоровский, И. С. Тартаковский // *Клин. лаб. диаг.* — 1998. — Т. 2, № 24. — С. 33–35.
3. *Дробышев А. А.* Основы общей экономической теории с экономикой здравоохранения / А. А. Дробышев, Ф. Д. Мамонт, В. Н. Артемьев [и др.]. — М. : АНМИ, 2002. — 321 с.
4. *Новик А. А.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — СПб. : Нева; М. : ОЛМА-ПРЕСС, 2002. — 320 с.
5. *Семерин Е. Н.* Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы и практика / Е. Н. Семерин, Е. В. Шлахто, С. Н. Козлова, П. В. Мирошников // *Качест. клин. практика.* — 2001. — № 2. — С. 48–52.
6. *Анكيرская А. С.* Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции / А. С. Анكيرская // *Акуш. и гин.* — 1999. — № 3. — С. 8–10.
7. *Козлова В. И.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер. — М. : Медицина, 1997. — 247 с.
8. *Редькин Ю. В.* Герпетическая инфекция II типа у женщин: клинические и иммунологические особенности / Ю. В. Редькин, А. Ю. Одокиенко // *Гинекология.* — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 292–294.
9. *Редькин Ю. В.* Клинические особенности больных герпетической инфекцией и показатели качества жизни / Ю. В. Редькин, А. Ю. Одокиенко // *Сибирский медицинский журнал.* — 2005. — № 1. — С. 35–40.
10. *Земской А. М.* 1000 формул клинической иммунологии / А. М. Земской, В. М. Земсков, Ю. В. Сергеев [и др.]. — М. : Медицина для всех, 2002. — 336 с.