

Otdelenov V.A., Dmitriev A.V., Sychev D.A.,
Poroikov V.V., Dmitriev V.A., Kukes V.G.

ADMINISTRATION OF SUBSTRATES OF MAJOR CYTOCHROME P450 ISOENZYMES TO PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISEASE: BACKGROUND TO THE STUDYING OF INHIBITORY AND INDUCING PROPERTIES OF NEW ANTIOXIDANTS

Summary. The complex pharmacotherapy of patients with cerebrovascular disease (CVD) currently involves the clinical use of drugs called antioxidants. Thesis that the study of drug biotransformation

is necessary to develop safe drug therapy using new drugs, including antioxidants, is generally accepted. It is clear that drug substrates of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes are often administered patients suffering CVD, but there were no epidemiological studies on the frequency of use such of drugs in these patients conducted previously. The results of such studies may become a ground for the study of inhibitory and inducing properties of new drugs used in patients with this clinical entity. The goal of our study was to assess the frequency of prescribing drug substrates of major CYP isoenzymes to CVD patients. There have been 449 case histories of patients suffered various CVD forms (126 men & 323 women, aged 73,2±20,6 years), who had received in-patient treatment in 2010, evaluated. The results we have obtained: 55,9% of CVD patients had received CYP2D6 drug substrates, 40,5% – CYP3A4, 27,2% – CYP2C9, 26,3% – CYP2C19, 12,2% – CYP1A2. These results demonstrate the importance of clinical trials concerning biotransformation of new antioxidants in patients suffering CVD.

Key words: biotransformation, cerebrovascular disease, cytochrome P450, ethylmethylhydroxypyridine malate.

УДК 615.036 : 616.9

Редькин Ю.В., Долгих Т.И., Редькина В.Ю.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

ООО «Кабинет профессора Редькина Ю.В.», Омская государственная медицинская академия, г. Омск, Россия

Резюме. Обследовано 3200 пациентов с различными оппортунистическими инфекциями (хронический токсоплазмоз, рецидивирующая герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция).

Дизайн исследования: простое слепое исследование, представленное как исследование серии случаев с элементами когортного.

Использовались различные скринирующие и уточняющие серологические и молекулярно-биологические методы верификации диагноза. В оценке иммунного статуса применялся комплексный подход с использованием частотного анализа и определения коэффициентов диагностической значимости по каждому показателю.

При лечении пациентов использовали комбинированную фармакотерапию, сочетая этиотропные средства с иммулотропными препаратами. В качестве основных иммуномодулирующих средств применяли Ронколейкин (ИЛ-2), синтетический гексапептид Имунофан, синтетический фталгидразид Галавит.

Выявлено нарастание частоты тяжелых рецидивирующих герпетических заболеваний, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр. Показано изменение структуры урогенитальных поражений, свидетельствующих о преобладании хронических и персистирующих форм, вызванных микст бактериально-вирусными патогенами.

Получены данные об эффективности комбинированной этиотропной противовирусной (аномальные нуклеозиды, Панавир) и иммуномодулирующей (Ронколейкин, Имунофан, Галавит) фармакотерапии.

Ключевые слова: оппортунистические инфекции, Ронколейкин, Имунофан, Галавит.

Начало XXI века отмечено значительным ростом иммунозависимых заболеваний, с их реструктуризацией в сторону хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов, развивающихся на фоне дисрегуляции системы иммунитета и увеличение числа 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 (5). Проблема осложняется также широким полиморфизмом клинической картины и лабораторных показателей у больных ОПИ, затрудняющим своевременную и дифференциальную диагностику конкретного заболевания.

К группе ОПИ относят те инфекции, которые манифестно проявляют себя у лиц с иммунодефицитными состояниями любой природы (8). Рост заболеваемости ОПИ обусловлен рядом факторов. Особое значение имеют антропогенная трансформация внешней среды, постоянный психоэмоциональный стресс и низкий социально-экономический уровень жизни, особенности климатических условий проживания. Роль этих факторов для регионов Сибири и Крайнего Севера возрастает многократно, так как пояс особого «неблагополучия»

в настоящее время носит преимущественно «зауральский» характер. Между тем, современное представление о здоровье как о качестве организма человека, выражающемся в адекватном его функционировании при определенных генетических данных и условиях окружающей среды, ставит вопрос о качестве жизни (КЖ) субъекта, а не только о его биологическом выживании (6). Сегодня КЖ 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 экологию (4). Система социально-гигиенического мониторинга определяет критерии риска для КЖ и его прогноз на уровне региона, что является методологией управления здравоохранением и всей социальной сферой территории и крайне необходимо для разработки и оценки эффективности медико-социальных программ в сфере здравоохранения (9). Изучение с этих позиций ОПИ является важной социальной задачей. Актуальность решения указанной проблемы также связана с отсутствием единых подходов фармакологической коррекции имеющихся у больных с ОПИ расстройств, равно как и единых национальных протоколов иммунологического сопровождения.

Из группы ОПИ ведущая роль по влиянию на репродуктивное здоровье населения, определяющее возможность воспроизводства здорового потомства и гармонию психосексуальных отношений в семье, отводится герпетической (ВПГ), цитомегаловирусной (ЦМВ), папилломавирусной (ВПЧ), кандидозной, хламидийной и токсоплазменной инфекциям, большая часть которых является инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) (1, 3, 10, 11).

Материал и методы

Особенности течения ОПИ с позиций влияния на факторы здоровья изучены на основании обследования 3200 пациентов. Оценка КЖ проведена у 230 больных с ОПИ (ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз, микст-инфекции) с помощью стандартизированного опросника SF-36v2 (Ware J.E., Kosinski V., Gandek B., 1994, цит. по 4). Оценивались различные составляющие КЖ: социальное благополучие, физическое благополучие, 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 общего душевного состояний.

При верификации диагноза использовались различные скринирующие и уточняющие серологические и молекулярно-биологические

методики (ИФА, Иммуноблот, РИФ, ПЦР). Для установления природы микоза слизистых 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; показателей фагоцитоза нейтрофилов; определение интерфероновой функции и уровня цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10).

В оценке иммунного статуса использовался комплексный подход, основывающийся 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 иммунных нарушений, поскольку усредняет величины параметров отдельных пациентов в группе, которые могут быть различными, в том числе по вектору нарушений (2). В наших исследованиях анализировались все показатели иммунной системы, определялась 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 (2):

Степень иммунных нарушений = $M_1/Mx100\%$, где M_1 – показатель конкретного больного; M – показатель, принятый за норму; легкая степень – отклонения от нормы на 1–33%, средняя степень тяжести – отклонение от нормы на 34–66%, тяжелая степень иммунных расстройств – отклонений от нормы более чем на 66%.

В последующем по рейтинговому алгоритму, учитывая степень иммунных нарушений и величину 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 ОПИ использовали комбинированную фармакотерапию. При рецидивирующих вариантах патологии применяли противовирусную, а при необходимости и антифунгальную терапию в супрессирующем режиме. Основным антивирусным средством был российский препарат Панавир, обладающий как антивирусным, так и иммуномодулирующим действием. Панавир является универсальным противовирусным препаратом, так как проявляет вирулицидный эффект против ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Он ингибирует синтез как ранних, так и поздних вирусных белков, тормозит репликацию вирусов в инфицированных клетках, обладает цитопротективным действием. Кроме того, препарат является индуктором интерфероногенеза, что дополняет его антивирусное действие и привносит иммуномодулирующее действие. Благодаря широкому спектру действия препарат эффективен не только при герпетической инфекции, но также при наличии вируса папилломы человека, ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр. Особенную ценность препарат имеет при наличии у больного микст-инфекции. Панавир применяли по 100 мг, внутривенно струйно по 5 мл 0,004%-го раствора с интервалом 48 часов. 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-х до 6-ти месяцев. В зависимости от характера изменений интерфероновой функции для фармакотерапии больных с ОПИ вирусного генеза препараты интерферонов применяли дифференцированно. При супрессированных уровнях эндогенного интерферона назначался «Генферон» либо «Кипферон» (свечи по 500000 МЕ 2 раза в сутки, 10 дней, далее по 1000000 МЕ, 2 раза в

неделю, еще 10 свечей), при сохраненной способности клеток продуцировать интерфероны использовались индукторы интерфероногенеза (Циклоферон, Неовир, Изопринозин).

В качестве основных иммуномодулирующих средств нами чаще применялись препараты Ронколейкин (по 500000 МЕ, под кожу в 2-е точки, 1 раз в 3 дня, №2–3), Имунофан, а также синтетический фталгидразидный иммуномодулятор и противовоспалительный препарат Галавит. Имунофан назначался по 1 мл – 0,005% раствор, который вводился внутримышечно 1 раз в сутки во второй половине дня. Курсовая доза обычно равнялась 10 ампулам. Галавит назначался по 100 мг, внутримышечно 1 раз в сутки, 10 дней, затем препарат вводился по 100 мг в ректальных свечах 1 раз в 2 дня, №10. Учитывая выраженный противовоспалительный эффект Галавита особенно важным было использование препарата при наличии рецидивов хронического токсоплазмоза, при наличии у больного активной вирусной инфекции органа зрения (офтальмогерпес, поражение глаза ЦМВ, хламидиями), либо при воспалительных заболеваниях органов малого таза. При наличии выраженного иммунокомплексного синдрома использовался также препарат Полиоксидоний (ректальные свечи, 12 мг, №20). При дефиците фагоцитарной функции назначался препарат Липоксид (таблетки per os, №10).

При выраженном оппортунистическом рецидивирующем микозе (кандидозный вагинальный вульвовагинит – ВВК, либо респираторный микоз) в зависимости от лекарственного анамнеза использовалась Флуконазол (Дифлюкан, Микосист, Флюкостат, Дифлазон). Препарат назначался в капсулах по 50 мг на прием, ежедневно на протяжении недели. Затем в профилактическом режиме препарат рекомендовался в капсулах по 150 мг на прием, однократно в месяц, на протяжении 6-ти месяцев. При неоднократном использовании флуконазола у женщин с ВВК в предыдущий до обследования период альтернативным препаратом являлся «Итраконазол» (Орунгал, Румикоз, Итразол) в режиме по 100 мг на прием, 2 раза в сутки в течение 3-х дней. Далее препарат назначался по 200 мг на прием, один раз в месяц на протяжении 3-х месяцев. В ряде случаев препарат назначался по 100 мг ежедневно на протяжении 14 дней.

Симптоматическая фармакотерапия использовалась по ситуации. 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, как видно из табл.1, в группе ИППП после спада в 1999 и 2000 гг. имеет тенденцию к увеличению. В целом произошел рост более чем на 59% с 2001года по 2006 год. Эпидемиологические показатели последующих лет подтверждают данный тезис.

Таблица 1
Заболеваемость населения Омской области инфекциями ИППП

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

Как следует из табл. 2, заболеваемость ИППП II-го поколения на территории Омской области превышает по большинству нозологических форм, прежде всего по герпетической и папилломавирусной инфекциям, уровень заболеваемости по РФ.

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

Таблица 2

Заболеваемость населения Омской области ИППП II-го поколения за 1997-2006 гг.

Нозология	1997	1998	1999	2000	2001	2005	2006	В среднем за 10 лет	По РФ, 2000 г.
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	

Важной особенностью ОПИ является их персистирующее течение и влияние на репродуктивное здоровье пациентов. Наиболее отчетливо это проявляется в отношении репродуктивного здоровья женщины. Это реализуется высокой частотой встречаемости и отсутствием тенденции к снижению при заболеваниях мочеполового тракта, высокой частотой микст-инфекций с повышенной патогенностью каждого из 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 пациента (генитальный тракт, желудочно-кишечный тракт и внутренние органы, бронхо-легочная система, нервная система, глаза и т.д.). При исследовании иммунного статуса таких пациентов практически всегда выявляются различные варианты комбинированного структурного вторичного иммунодефицита, включая сложные изменения цитокинового статуса и факторов неспецифической защиты. Если у женщин регистрируются многообразные осложнения акушерского статуса, то у мужчин, как правило, при наличии персистирующих ОПИ, выявляются сложные нарушения в спермограмме. 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.

Имеющиеся у нас данные свидетельствуют о росте за последние годы при патологии генитального тракта у женщин частоты активной герпетической и папилломавирусной инфекции в 2 раза (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 отсутствии беременности часто проявляется лишь синдромом астении в сопровождении с эпизодическим или периодическим субфебрилитетом. На фоне повышения частоты встречаемости вирусных ОПИ (ЦМВ, ВПГ, папилломавирусной инфекции) в последние годы происходит относительное (но не абсолютное) снижение частоты хламидийной и хламидийно-бактериальной инфекции. Внедрение в практическую медицину современных методов молекулярно-биологического анализа (ПЦР-диагностика, ИФА, разные варианты иммунного блотинга 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.

По нашим данным, в группе больных хроническим хламидиозом ассоциированная вирусная инфекция отмечалась в 56%, при этом чаще (в 33% случаев) она сочеталась с ВПГ инфекцией. В качестве ассоциантов хламидий в составе цервикальной микрофлоры выступали генитальные микоплазмы, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека, дрожжеподобные грибы рода кандиды. Хронические и персистирующие формы данной патологии отмечены в 75% случаев.

Среди пациентов с трубно-перитонеальной формой бесплодия, у 50% которых был установлен восходящий вариант хламидийной инфекции, в трети случаев отмечался ассоциированный характер поражения.

У беременных с осложненным акушерским анамнезом преобладающей среди сочетанных ОПИ является ЦМВИ. Частота сочетания ЦМВИ с токсоплазмозом составила 45%, ЦМВИ и хламидиоза – 36%, ЦМВИ, хламидиоза и токсоплазмоза у беременных – 19%.

Тяжелые поражения фетоплацентарного кровообращения отмечены у таких пациентов в 18% случаев, самопроизвольные выкидыши – в 10%, преждевременные – в 20%.

Анализ имеющихся данных указывает на рост ВПГ инфекции с признаками активности процесса в 2 раза, ЦМВИ – в 1,7 раза по сравнению с предыдущим пятилетием. Активная ВПГ инфекция встречается 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 в половине случаев (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. Исследование 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 инфекцией, хроническим течением урогенитального хламидиоза свидетельствует о том, что у такой категории

больных формируется длительная (пожизненная) иммуносупрессия. Применение современных методов молекулярной биологии позволило выделить следующие механизмы её 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 трёх 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 микст-инфекцией, выраженную иммунодепрессию на уровне Т-звена (снижение содержания CD4, CD16, 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 при дефиците альфа-интерферона.

У четверти пациентов (28%) с хронической хламидийно-вирусной инфекцией с низким содержанием INF- γ был установлен количественный дефицит С3-С4 компонентов комплемента. При тяжелом течении хронических форм способность синтезировать INF- α и INF- γ была резко сниженной.

В целом формула иммунных расстройств выглядела следующим образом: CD4 $^+$ ИР1 $^+$ 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 эпизодический синдром в сопровождении с длительным или эпизодическим субфебрилитетом. Кроме того, указанный синдром сопровождался наличием рецидивирующих респираторных инфекций, дисбиоза кишечника или рецидивами генитального кандидоза, что расценивалось как проявление вторичного иммунодефицита.

При сравнении данных по качеству 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 герпетической инфекцией, что согласуется с данными о том, что психологическая травма у больных герпетической инфекцией более существенно отражается на качестве жизни, чем тяжесть самого заболевания. У такой категории 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 контролируемыми заболеваниями, появление в последние годы новых фармакотерапевтических технологий вселяет надежду (7). 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 разра-

боток 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 ацикловиросодержащий препарат (Ацикловир, Валацикловир) в супрессирующем режиме.

Таблица 3

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

Иммуноактивные средства	Количество пациентов (n)	Доля больных, %
Галавит	292	50
Панавир	259	44
Ронколейкин	225	39
Генферон	110	19
Полиоксидоний	107	18
Тималин	71	12
Циклоферон	70	12
Индинол	62	11
Изопринозин	60	10
Имунофан	58	10
Итого	1314	100

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

Таблица 4

Динамика клинических симптомов герпетической инфекции в результате проведенного 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, % больных	40,00±10,95	15,00±7,98*
Наличие астении, % больных	60,00±10,95	40,00±10,95
Вегетативные расстройства, % больных	45,00±11,12	45,00±11,12

Примечание. * – различия статистически значимы, $p < 0,05$; критерий Мак-Немара

В результате такого вида 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) регистрировалось в 40% случаев. Во время лечения рецидивы (в редуцированной форме, длительность 2–3 дня) возникали у 10% пациентов, после его завершения 15% пациентов не регистрировали 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 данным опросника качества жизни MFI-20). Вегетативные расстройства сохранялись у многих 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.

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% пациентов выявлялась моноцитопения, что в целом 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 на-

рушений 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 тяжести иммунных нарушений и в 60% случаев по этому показателю регистрировалась легкая степень тяжести. 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. Сохранились проявления 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 дефицит субпопуляции CD16-лимфоцитов, хотя и легкой степени тяжести ($p = 0,006$; 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. В нашем случае наиболее отчетливо проявилась тенденция к нормализации показателя завершенности фагоцитоза. Положительные сдвиги показателей клеточного иммунитета (нормализация уровня CD4-лимфоцитов) обусловлены воздействием тимических факторов (Тималин, Тактивин, Имунофан, Ронколейкин), основной эффект которых заключается в регуляции соотношения иммунокомпетентных клеток. Однако, по-видимому, применение стандартной фармакотерапии недостаточно для достижения продолжительного клинического и иммунологического эффекта. Некоторые негативные сдвиги в иммунном статусе свидетельствуют о тенденции к прогрессированию патологического процесса.

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.

Российский препарат Панавир был использован практически у всех пациентов, имеющих активную ЦМВ-инфекцию и Эпштейна-Барр вирусную инфекцию (как в моноварианте, так и при микстинфекции).

Препарат 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 Ронколейкин использовался нами 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 таблице 5.

Таблица 5

Динамика клинических симптомов герпетической инфекции (ГИ) в результате проведенного курса комплексной фармакотерапии с включением Панавира, Ронколейкина и Галавита (n=80)

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

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

Во время проведения курса фармакотерапии с включением Панави-

ра, Ронколейкина и Галавита возникновение рецидива 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 отмечалась нормализация температуры тела (у 76,9%), а также снижение проявлений астенического синдрома (у 86,7% пациентов). В 50% случаев нормализовались вегетативные функции (по данным вопросника Вейна).

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

Используемый комплекс иммуномодулирующих средств в 79,1% нормализовал лейкоцитарную 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 степени тяжести иммунных нарушений, нормализацией уровня сывороточного IgM (55,6%). Положительная динамика отмечалась в отношении показателей фагоцитоза, особенно индексов завершенности фагоцитоза РБТЛ. В результате у пациентов существенно снизилась суммарная степень иммунных нарушений ($p=0,009$; критерий Мак-Немара).

После проведенного курса лечения с использованием Панавира, Галавита, Ронколейкина или Имунофана во всех группах пациентов с ОПИ выявлена статистически значимая положительная динамика показателей качества жизни по шкале полноценности ощущения жизни ($p=0,04$; критерий Вилкоксона) и суммарной шкале общего душевного состояния ($p=0,018$; критерий Вилкоксона). 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, нами выявлены факты низкого комплаенса этих больных к назначенной терапии. Нерегулярный прием препаратов, частые переохлаждения и перегревания, излишняя инсоляция, регулярный приём 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 течение последних лет отмечается значительный рост герпесвирусных инфекций, вызванных вирусом простого герпеса типа 1 и 2, ЦМВ и Эпштейна-Барр, в том числе в группе больных с заболеваниями урогенитального 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 определяет особенности развития иммунного ответа и степень комбинированного иммунодефицита.

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

ЛИТЕРАТУРА.

1. Анкирская А.С. Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции // Акуш. и гин. 1999. №3. С. 8-10.
2. Земской А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В. и др. 1000 формул клинической иммунологии. М.: Медицина для всех. 2002. 336 с.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М.: Медицина. 1997. 247 с.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Ст-Петербург: Нева; М: ОЛМА-ПРЕСС. 2002. 320 с.
5. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Под ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника, В.В. Лобова. Омск: ОГ-МА. 2002. 100 с.
6. Основы общей экономической теории с экономикой здравоохранения. А.А. Дробышев, Ф.Д. Мамонт, В.Н. Артемьев и др. М.: АН-МИ. 2002. 321 с.
7. Редькин Ю.В., Редькина В.Ю. Иммуномодулирующая фармакотерапия больных с негладким течением хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство». Сборник материалов конгресса. М., 2011.- С.282.
8. Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций – роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики. // Клин. лаб. диаг. 1998. Т.2. №24. С. 33-35.
9. Семерин Е.Н., ШлахтоЕ.В., Козлова С.Н., Мирошников П.В. Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы и практика. // Качест. клин. практика. 2001. № 2. С. 48-52.
10. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Герпетическая инфекция II типа у женщин: клинические и иммунологические особенности. // Гинекология. 2004. Т. 6. № 6. С. 292-294.
11. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Клинические особенности больных герпетической инфекцией и показатели качества жизни // Сибирский медицинский журнал. 2005. № 1. С. 35-40.

Redkin Yu.V., Dolgikh T.I., Redkina V.Yu.

EPIDEMIOLOGIC AND PHARMACOTHERAPEUTIC ASPECTS OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS

Summary. We examined 3200 patients with different opportunistic infections (chronic toxoplasmosis, chronic Epstein-Barr-Virus infection (EBVI), cytomegaloviral infection (CMVI), herpes simplex infection). This is a prospective blind cohort study (evidence level II).

Methods: We used screening and verifying serologic and molecular biological diagnostic methods to define the status of infection. To estimate the immune status, frequency analysis and diagnostic significance quotients were used. Etiotropic and immunoactive drugs were combined to treat the patients. The main immunomodulatory medicaments were: Roncoleikin (IL-2), synthetic hexapeptide Imunofan and aminodihydrophthalazine dihydrate Galavit.

Results: We found increasing frequency of heavy recurrent herpetic infection type I and II, CMVI and EBVI. We showed the changing structure of urogenital involvement with prevalence of chronic persistent forms caused by mixed bacterial and viral pathogens. We also showed efficacy of combined etiotropic (abnormal nucleosides, Panavir) and immunomodulatory (Roncoleikin, Imunofan, Galavit) pharmacotherapy.

Key words: opportunistic infections, Roncoleikin, Imunofan, Galavit.



№ 3 / 1 (35), 2011 г.

ВЕСТНИК УРАЛЬСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИЧЕСКОЙ НАУКИ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК ПО ФАРМАЦИИ

Главный редактор:

В.А. Черешнев, академик РАН и РАМН (г. Екатеринбург)

Заместители главного редактора:

В.Г. Климин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.М. Кутепов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);
Б.Г. Юшков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

Ответственный секретарь:

С.Л. Леонтьев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)

Редакционная коллегия:

Н.А. Агаджанян, академик РАМН (г. Москва); Ф.И. Бадаев, д.м.н. (г. Екатеринбург);
А.Б. Блохин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); В.Н. Большаков, академик РАН (г. Екатеринбург);
О.В. Бухарин, член-корреспондент РАН, академик РАМН (г. Оренбург);
А.М. Дыгай, академик РАМН (г. Томск); В.Н. Журавлев, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);
Н.В. Зайцева, член-корреспондент РАМН (г. Пермь); Ю.М. Захаров, академик РАМН (г. Челябинск);
О.П. Ковтун, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Новицкий В.В., академик РАМН (г. Томск);
М.И. Прудков, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); К.В. Судаков, академик РАМН (г. Москва);
Р.М. Хайтов, академик РАМН (г. Москва); М.В. Черешнева, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);
В.И. Шевцов, член-корреспондент РАМН (г. Курган);
А.П. Ястребов, член-корреспондент РАМН (г. Екатеринбург)

Редакционный совет:

Я.Б. Бейкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); А.А. Белкин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);
С.А. Берзин, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Ф.Х. Камилов, д.м.н., профессор (г. Уфа);
Б.А. Кацнельсон, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Л.А. Ковальчук, д.б.н. (г. Екатеринбург);
С.А. Коротких, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); С.В. Кузьмин, д.м.н. (г. Екатеринбург);
Л.П. Ларионов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург); Г.И. Ронь, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург);
С.В. Сазонов, д.м.н., профессор (г. Екатеринбург)