

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЯТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ХЛАМИДИОЗЕ. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

А.Н. БАРИНОВА, С.Л. ПЛАВИНСКИЙ

Using immune response modifiers for urogenital chlamydiosis. Mathematic simulation and forecast of chlamydiosis epidemiological process

A.N. BARINOVA, S.L. PLAVINSKY

Об авторах:

А.Н. Баринаова — доцент, кафедра дерматовенерологии ГОУ ДПО, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, г. Санкт-Петербург

С.Л. Плавинский — декан факультета общественного здравоохранения

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Проведен анализ влияния включения модуляторов иммунного ответа (на примере циклоферона) в схемы лечения урогенитального хламидиоза с точки зрения общественного здоровья. Использована математическая модель динамики хламидийной инфекции в гипотетической когорте женщин высокого риска заражения (работницы коммерческого секса) и их клиентов. Для калибровки модели использованы данные обследования работников коммерческого секса в десяти регионах Российской Федерации, а также опубликованные материалы по эффективности терапии циклофероном. Установлено, что включение модуляторов иммунного ответа в схему лечения урогенитального хламидиоза способствует снижению распространенности заболевания в популяции на 6—30%, причем наиболее эффективной является стратегия включения препарата в схему лечения пациентов группы риска.

*Ключевые слова:* урогенитальный хламидиоз, иммуномодулирующая терапия, циклоферон, математическое моделирование, группы риска.

There was an analysis of the role immune response modifiers (by the example of Cycloferon) play as a part of treatment schemes of urogenital chlamydiosis from the point of view of public health. A math model of the chlamydia infection dynamics in a hypothetic cohort of women running a high risk of infection (commercial sex workers) and their clients was used for the analysis. The data of the study of commercial sex workers from ten regions of the Russian Federation as well as data published on the Cycloferon treatment efficacy were used for model calibration. The resulting data confirm that making immune response modifiers a part of the urogenital chlamydiosis treatment regimen decreases the prevalence of the disease in the population by 6-30%. The strategy aimed at making the drug a part of the treatment regimen for the risk group patients seems to be most efficient.

*Key words:* urogenital chlamydiosis, immune-modulating therapy, Cycloferon, mathematic simulation, risk groups.

Актуальность проблемы урогенитального хламидиоза (УГХ) обусловлена ростом заболеваемости им в репродуктивном возрасте, хронизацией инфекции, несмотря на проводимую терапию, способностью ряда антибиотиков индуцировать персистенцию хламидийной инфекции [7]. В настоящее время поиск методов иммунотерапии хламидийной инфекции в дополнение к антибиотикотерапии является важным направлением в предотвращении развития осложнений хронической хламидийной инфекции.

На сегодняшний день установлено, что иммунные механизмы ответственны за патологические из-

менения в органах и тканях, являющиеся следствием хронической и рецидивирующей хламидийной инфекции, включая воспалительные заболевания органов малого таза, трубное бесплодие и эктопическую беременность [6, 10—11]. В то же время существуют данные, что специфический вид иммунного ответа — Th1-иммунный ответ необходим для ограничения распространения инфекции по половым путям и формирования приобретенного иммунитета, что подтверждается меньшим бактериовыделением и более короткой продолжительностью инфекции при повторном инфицировании [8].

Следовательно, теоретически обосновано включение в схемы лечения хламидиоза модуляторов иммунного ответа, которые усиливают местный и системный Th1-ответ.

В отечественной практике распространенным модулятором иммунной системы является низкомолекулярное вещество из класса акридонов — циклоферон. Д.К. Ермоленко и соавт. [5] показали, что циклоферон в дозе 500 мкг/мл индуцировал в линии клеток K-562 мРНК для ИГ, и сделали заключение, что препарат является индуктором клеточного ответа Th1-типа. Циклоферон выпускается в трех формах — таблетки (150 мг акридон уксусной кислоты), раствор для инъекций (ампулы 250 мг/2 мл) и 5% линимент (тубы по 5 и 30 мл).

В ряде отечественных клинических испытаний [4, 5] было продемонстрировано сокращение сроков заболевания УГХ у пациентов, получающих в дополнение к антибиотикотерапии циклоферон.

Вместе с тем представляет интерес, могут ли модуляторы иммунного ответа оказывать значимое воздействие на распространение УГХ или они только способствуют снижению негативных последствий хламидийной инфекции для конкретного пациента? В настоящем исследовании предпринята попытка оценить эффективность включения циклоферона в схему лечения хламидиоза с точки зрения общественного здоровья, используя инструменты математического моделирования инфекционного процесса.

### Материал и методы

Для анализа была выбрана двухгрупповая SIS-модель (уязвимый — инфицированный — уязвимый), которая обычно используется для описания динамики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), не приводящих к летальному исходу. Модель представляет собой систему дифференциальных уравнений, описывающих заражение хламидиозом и выздоровление от него в двух группах [3]. Популяционная скорость увеличения числа зараженных зависит от количества лиц группы риска, вероятности заражения при однократном контакте и количества контактов в единицу времени (год). Скорость снижения числа инфицированных зависит от времени, прошедшего до обращения за лечением, и времени лечения.

Две группы, выбранные для анализа, представляли собой группу женщин с большим количеством половых партнеров (работники коммерческого секса, РКС) и группу их клиентов. Количество партнеров в первой группе было оценено на основании результатов исследования, проводившегося в 2008 г. в десяти регионах Российской Федерации [1, 2], и составило 150 клиентов в год (медиана). Количество контактов мужчин-клиентов с РКС было оценено 3 раза в год (потенциально заразные контакты, без использования презервативов). Из анализа специально была исключена относительно небольшая группа мужчин, являвшихся частыми потребителями коммерческого секса. Относительные размеры популяции РКС и их клиентов были оценены исходя из соотношения контактов между этими двумя группами,

составившего 50:1, иными словами, на популяцию 25 000 клиентов приходится примерно 500 РКС.

Вероятность заражения хламидийной инфекцией при однократном контакте была принята равной 20% [12]. Для использования модели также необходимо было располагать данными о том, как быстро зараженный человек обращается за лечением, что определяет продолжительность заразного периода. К сожалению, таких данных по Российской Федерации нет, поэтому модель была вначале откалибрована таким образом, чтобы предсказывать уровень распространенности хламидиоза среди РКС в 15—19%. Указанные значения были получены как 95% доверительный интервал (ДИ) распространенности хламидиоза среди РКС по данным упомянутого выше исследования [2]. Для калибровки модель анализировалась до достижения ею стабильного состояния (эндемии). Эндемичная распространенность для РКС должна была быть в указанных выше пределах для того, чтобы стартовые параметры модели были бы включены в последующий анализ. Стартовые параметры модели были установлены, как описано выше, а период между заражением и временем исчезновения значительного, достаточного для заражения бактериовыделения варьировал от 4 дней до 1,25 года [12]. Стартовые параметры варьировали отдельно для РКС и их клиентов.

В результате калибровки был получен набор соотношений периодов до контакта с системой здравоохранения РКС и их клиентов, который и использовался для моделирования.

Для дальнейшего анализа были использованы данные об эффективности лечения УГХ схемами, включающими модуляторы иммунного ответа [4]. На основании этих данных была проведена оценка снижения длительности заразного периода под влиянием модуляторов иммунного ответа (циклоферона).

Далее данные калибровки были модифицированы так, чтобы отразить действие циклоферона. Рассматривались три сценария — лечение циклоферном получают только мужчины-клиенты РКС, больные УГХ (сценарий 1), лечение получают только РКС с УГХ (сценарий 2) и лечение получают обе группы (сценарий 3). Полученные в результате запуска модели сравнивались с данными, зафиксированными в ходе калибровки, после чего рассчитывалась величина снижения уровня распространенности УГХ в группах РКС и их клиентов.

Полученные результаты оценивались путем расчета средних, максимального и минимального значений снижения, а также 95% доверительных интервалов для снижения в группе РКС, где исходный уровень распространенности был сходным.

Анализ моделей и статистическую обработку данных проводили при помощи процедуры MODEL системы SAS (SAS Institutes Inc., Cary, NC, версия 9.1), которая поддерживает решение системы обычных дифференциальных уравнений [3].

### Результаты и их обсуждение

Основные результаты анализа приведены в таблице. Как видно из таблицы, распространенность УГХ в группе женщин высокого риска (РКС) составляет 17,1 %, распространенность этого заболевания среди их мужчин-клиентов (по данным откалиброванной модели) — значительно ниже: 0,11%. Очевидно, если количество незащищенных контактов, приходящихся на одного мужчину, будет большим, то и распространенность УГХ среди них будет выше. Этот факт необходимо учитывать при обсуждении дальнейших результатов, так как популяционная эффективность модуляторов иммунного ответа у мужчин будет несколько занижена.

В рамках использованной модели (см. таблицу) было установлено, что применение модуляторов иммунного ответа (циклоферона) в значительной степени отражается на состоянии общественного здоровья — пораженность УГХ групп риска снижается, что соответственно должно приводить к снижению вероятности развития осложнений этого заболевания, замедлению дальнейшего его рас-

пространения и уменьшению нагрузки на систему здравоохранения.

Наиболее эффективным подходом является назначение препарата всем пациентам с УГХ, как мужчинам, так и женщинам. Согласно данным использованной модели, в таком случае распространенность УГХ среди женщин группы риска снизилась с 17,1 до 12,5% (на треть), абсолютное снижение составило 4,67% (95%ДИ = 4,23—5,11%). Это означает, что на каждую сотню женщин группы риска число пораженных УГХ снизилось на 4—5 (с 17 до 12). Хотя эта цифра и остается достаточно высокой, тем не менее положительный результат очевиден. Среди мужчин распространенность УГХ в данном случае снизилась с 11 (0,107%) до 7,1 на 10 000 человек (абсолютное снижение 0,036%, 95%ДИ = 0,027—0,044%). Снижение также составляло примерно треть и было достоверным ( $p < 0,001$ ). Это показывает, что назначение циклоферона всем пациентам с УГХ приводит к снижению распространенности инфекции на треть вне зависимости от того, к какой группе они относятся. Однако абсолютный эффект выражен значительно

Таблица

Результаты моделирования влияния терапии УГХ циклофероном на распространенность заболевания

|  | Распространенность УГХ в группах (в %) |             |                      |                       |
|--|--|-------------|----------------------|-----------------------|
|  | ожидаемая                              | 95% ДИ      | минимальное значение | максимальное значение |
| Исходные данные  |  |             |                      |                       |
| Мужчины  | 0,107                                  | 0,092—0,116 | 0,029                | 0,254                 |
| Женщины  | 17,1                                   | 16,8—17,4   | 15,2                 | 19,0                  |
| Сценарий 1 (назначение циклоферона только инфицированным мужчинам) |  |             |                      |                       |
| Мужчины  | 0,101                                  | 0,086—0,116 | 0,023                | 0,254                 |
| Женщины  | 16,0                                   | 15,7—16,3   | 12,6                 | 18,5                  |
| Разность (м)   | 0,006                                  | 0,006—0,006 |                      |                       |
| Разность (ж)   | 1,12                                   | 0,96—1,29   |                      |                       |
| Сценарий 2 (назначение циклоферона только инфицированным женщинам) |  |             |                      |                       |
| Мужчины  | 0,077                                  | 0,070—0,085 | 0,027                | 0,149                 |
| Женщины  | 13,6                                   | 13,0—14,3   | 5,65                 | 17,7                  |
| Разность (м)   | 0,029                                  | 0,021—0,038 |                      |                       |
| Разность (ж)   | 3,49                                   | 2,94—4,03   |                      |                       |
| Сценарий 3 (назначение циклоферона всем инфицированным)            |  |             |                      |                       |
| Мужчины  | 0,071                                  | 0,063—0,079 | 0,021                | 0,143                 |
| Женщины  | 12,5                                   | 11,9—13,0   | 4,82                 | 15,4                  |
| Разность (м)   | 0,036                                  | 0,027—0,044 |                      |                       |
| Разность (ж)   | 4,67                                   | 4,23—5,11   |                      |                       |

сильнее в группе, которая имеет бóльшую распространенность УГХ, в данном случае в группе женщин, занимающихся коммерческим сексом.

Исходная модель была построена таким образом, чтобы максимальные и минимальные значения распространенности УГХ среди женщин группы высокого риска (15,2—19,0%) совпадали со значениями 95% доверительного интервала для распространенности УГХ среди лиц, занимающихся коммерческим сексом, полученными по результатам исследования в 10 регионах России. Соответственно предсказанные в рамках модели минимальные и максимальные значения являются также показателем возможных популяционных колебаний значений распространенности УГХ. Оценка этого параметра для сценария назначения циклоферона всем пациентам с УГХ показывает, что в группе риска распространенность УГХ может снизиться до 4,9%, хотя может и остаться на уровне 15,4%. Диапазон возможных значений является широким, однако он четко показывает, что распространенность УГХ в группе риска при назначении циклоферона должна снизиться (аналогичное снижение отмечено и у мужчин).

Также важно было установить, как будет меняться распространенность УГХ, если терапия назначается не всем пациентам, а лишь части — только мужчинам или только женщинам группы риска. Анализ разработанной модели показывает, что и в этом случае будет отмечаться положительный эффект с точки зрения общественного здоровья, однако он будет зависеть от того, на какую группу направлено лечение. Так, если терапия назначается только женщинам (группы риска), то отмечается значительное снижение распространенности УГХ как среди женщин (с 17,1 до 13,6% — на 3,49% (95%ДИ = 2,94—4,03%), так и среди мужчин (с 10,7 до 7,7 на 10 000 человек, абсолютное снижение 0,029%, 95%ДИ = 0,021—0,038%,  $p < 0,001$  в обоих случаях). В сравнении с подходом, когда препарат назначается всем пациентам с УГХ, данная стратегия характеризуется несколько меньшим положительным эффектом, однако различия не столь выражены.

Вместе с тем если бы циклоферон назначался только мужчинам, то эффект его относительного изменения распространенности УГХ значительно менялся в менее благоприятную сторону. Хотя распространенность УГХ снижалась и в этом случае, у мужчин она уменьшалась с 10,7 до 10,1 на 10 000 человек, у женщин группы риска — с 17,1 до 16 случаев (абсолютное снижение у мужчин 0,006%, 95%ДИ = 0,0059 — 0,0061%,  $p = 0,05$ , у женщин — 1,12%, 95%ДИ = 0,96—1,12%,  $p < 0,05$ ). Иными словами, стратегия назначения циклоферона только мужчинам (группе относительно низкого риска) является менее выгодной с точки зрения общественного здоровья, чем назначение препарата группе высокого риска или всем пациентам.

Этот результат подчеркивает важность назначения лечения, которое сокращает длительность заразного периода, а также необходимость проведения эпидемиологического расследования случаев заражения и отслеживания контактов, что повысит вероятность выявления и лечения пациентов группы риска. Кроме того, результаты моделирования подтверждают наибольшую эффективность стратегии лечения групп высокого риска, когда терапия инфекционных заболеваний, приводящая к снижению длительности заразного периода, должна проводиться в первую очередь лицам с большим количеством контактов.

В целом можно констатировать, что включение модуляторов иммунной системы, таких как циклоферон, в схемы лечения УГХ окажет положительное влияние на состояние общественного здоровья и приведет к снижению распространенности этого заболевания, особенно если удастся наладить своевременное выявление и лечение пациентов группы высокого риска. В этом случае использование циклоферона будет не только оказывать положительное влияние на пациента [5], но и способствовать улучшению ситуации с ИППП в обществе в целом.

### Литература

1. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и ВИЧ-инфекция в группах риска. Распространяются ли возбудители по одним и тем же сетям? / С. Плавинский, А. Барина, К. Ерошина и др. // Российский семейный врач. 2009. Т. 13, № 1. С. 26—31.
2. Инфекции, передающиеся половым путем, ВИЧ-инфекция и эффективность программ снижения вреда в Российской Федерации / С. Плавинский, К. Ерошина, А. Барина и др. Москва: ОИЗ УКЦ, 2009. С. 48.
3. Плавинский С. Моделирование ВИЧ-инфекции и других заразных заболеваний человека и оценка численности групп риска. Введение в математическую эпидемиологию. Москва: ОИЗ УКЦ, 2009. С. 100.
4. Рыбалкин С.Б., Мирзабалаева А.К. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья / Методические рекомендации и руководство для врачей-клиницистов. Санкт-Петербург, 2000. С. 37.
5. Урогенитальный трихомониаз / Д.К. Ермоленко, В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин и др. Санкт-Петербург — Великий Новгород: Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера, 2007. С. 120.
6. Chlamydial heat shock protein 60-specific T cells in inflamed salpingeal tissue / A. Kinnunen, P. Molander, R. Morrison et al. // Fertil. Steril. 2002. Jan. Vol. 77. P. 162—166.
7. Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm / R.J. Hogan, S.A. Mathews, S. Mukhopadhyay et al. // Infect. Immun. 2004. Apr. Vol. 72. P. 1843—1855.
8. Kelly K.A. Cellular immunity and Chlamydia genital infection: induction, recruitment, and effector mechanisms // Int. Rev. Immunol. 2003. Vol. 22. P. 3—41.
9. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results / L. Westrom, R. Joesoef, G. Reynolds et al. // Sex Transm Dis. 1992. Vol. 19. P. 185—192.
10. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease / S.D. Hillis, L.M. Owens, P.A. Marchbanks et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1997. Jan. Vol. 176. P. 103—107.
11. Ward M.E. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections // APMIS. 1995. Nov. Vol. 103. P. 769—796.
12. Wasserheit J.N., Aral S.O. The dynamic topology of sexually transmitted disease epidemics: implications for prevention strategies // J. Infect. Dis. 1996. Oct. Vol. 174 Suppl 2. P. S201—213.