

УДК 612.017.: 61 – 008]: 57.083.3: [615: 612.017.1]: 616- 022: 578.825.1

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ІМУНОМОДУЛЯТОРА ЕРБІСОЛ УЛЬТРАФАРМ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ РЕЦЕДИВУЮЧОЇ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК*ДРАННІК Г.М., КУРЧЕНКО А.І., СВІДРО О.В., КАЩЕНКО І.М.*

Вступ. Початок ХХІ сторіччя ознаменовано значним збільшенням поширеності геніальної герпесвірусної інфекції у всьому світі та в Україні зокрема [1,2,3]. Цьому сприяють як властивості самого збудника, так і рівень сучасної соціально-гігієнічної культури людей та суспільства в цілому. Проблеми матеріально-технічного та кадрового забезпечення медицини і недостатня просвітницька робота не дозволили налагодити систему попередження інфікування, вчасного виявлення і терапії інфекцій, пов'язаних із вірусами простого герпесу (ВПГ або HSV - Herpes Simplex Virus I та II), як одних із найвагоміших в соціально-економічному аспекті.

Окремо слід виділяти жінок із хронічною генітальною ВПГ-інфекцією, котра проявляється частими й тривалими рецидивами та супроводжується небезпечними ускладненнями. Як з'ясувалось ці хворі складають виняткову за тяжкістю враження імунних механізмів групу [4,5]. Подібні випадки герпесу не вдається контролювати, керуючись загальновідомими лікувально-профілактичними заходами. Стосовно України – за даними обмежених клініко-епідемічних праць [6,7] прогноз ситуації щодо простого урогенітального герпесу, як в короткочасному, так і в довготривалому плані є песимістичним.

Насьогодні лікування герпетичних інфекцій базується на обов'язковому застосуванні пацієнтам етіотропної терапії з використанням ациклічних нуклеозидів – ацикловіру, валацикловіру та т.і. [1,13,14]. За наявності імунодефіцитних порушень хворим з проявами герпесвірусної інфекції [4,5] призначається імунотропна терапія. Це переважно препарати інтерферону чи індукторів його синтезу. До останньої групи може бути віднесеним новий вітчизняний препарат "Ербісол УЛЬТРАфарм." Як було з'ясовано раніше на моделях тварин *in vitro* та клітинах периферичної крові здорових донорів і хворих на хронічний В-лімфоцитарний лейкоз до та після хіміотерапії препарат підвищував активність моноцитів, стимулював у Т-хелперів I типу продукцію IL-2 та IFN- γ на тлі зниження в супернантатах лімфоцитів синтезу IL-4 та IL-10 і тенденції до нормалізації числа В-лімфоцитів [15].

Враховуючи дані експериментальних досліджень [15] та клінічний досвід використання подібних препаратів при патології з наявністю порушень в роботі імунної системи [16,17,18,19,20,21], слід оцінити ефективність

застосування "Ербісолу УЛЬТРАфарм" у комплексному лікуванні хворих на хронічну герпесвірусну інфекцію для зменшення тривалості і числа рецидивів, покращення якості життя пацієнтів.

Таким чином, вивчення особливостей стану системного імунітету у жінок хворих на простий герпес з клінічними ознаками імунодефіциту та пошук оптимальної імунокорекції, зокрема шляхом включення вітчизняного препарату "Ербісол УЛЬТРАфарм" у схему комплексної терапії герпетичної інфекції, є надзвичайно актуальним та необхідним.

Метою даного дослідження була оцінка ефективності імуномодулятора Ербісолу УЛЬТРАфарм в комплексній терапії рецидивуючої форми інфекції, обумовленої вірусом простого герпесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для участі у дослідженні вибрали 93 жінок, хворих на персистуючу інфекцію, викликану вірусом простого герпесу (Herpes Simplex Virus або HSV (ВПГ)) II типу віком від 20 до 60 років, що проходили амбулаторне та денне стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Пацієнтка було розділено на 2 групи: 55 жінки середнім віком $36,4 \pm 3,6$ р. склали дослідну групу, у якій хворі отримували традиційну терапію у комплексі із препаратом "Ербісол УЛЬТРАфарм" ; 38 жінок (середній вік - $35,8 \pm 2,4$ р.) у контрольній (К група або гр.К), у котрій пацієнтки лікувалися виключно загальноновизнаними медикаментами. Усі хворі мали клінічні прояви рецидиву пухирцевого герпесу. Давність хвороби в середньому була $2,5 \pm 0,7$ р. у гр.Д та $2,5 \pm 0,4$ р. у гр.К. Кількість рецидивів герпетичної інфекції у пацієнток протягом року – $7,9 \pm 1,2$ епізоду. За даними анамнезу маніфестація симптомів захворювання на тлі традиційної терапії тривала в середньому 10-12 днів, а без лікування – до 2-3 тижнів.

Одним із критеріїв включення хворих на генітальну герпесвірусну інфекцію до даного дослідження було отримання лабораторного підтвердження наявності інфекційного процесу [згідно 1,4,5,38]: за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Наявність інфекційного агента була встановлена у зішкрябах з вражених для-

нок слизової оболонки пацієнтки. Імуноферментним методом було підтверджено підвищені діагностично значимі титри специфічних до ВПГ2 сироваткових IgM та IgG.

Серед обраних пацієнток не було осіб, у яких раніше спостерігалася будь-яка непереносимість компонентів препаратів, що були передбачені протоколом, із наявністю інфекцій іншої етіології, соматичних захворювань в періоді декомпенсації, осіб, що потребували призначення ліків, здатних спричинити імунотропний вплив (інші імуномодулятори, антибіотики, глюкокортикоїди та т.і.) та хворих на імунозалежні хвороби (онкопатологію, автоімунні захворювання, алергії та т.і.), а також - вагітних жінок та жінок, що здійснювали вигодовування немовлят груддю. Усі пацієнтки, що спостерігалися, приймали в якості етіотропного препарату "Ацикловір Стада" фірми Стада Арцнаймиттель АГ (Німеччина) по 1 таблетці (200 мг) 5 разів на добу протягом тижня (базисна терапія). Хворим жінкам дослідної групи додатково упродовж 20 днів щоденно 1 раз на добу внутрішньом'язово вводили по 2,0 мл розчину імуномодулюючого препарату "Ербісол УЛЬТРАФарм" за 1-2 години до або через 2-3 години після їжі.

Клінічне спостереження за хворими, що потрапили у дослідну чи контрольну групи, тривало рік. Оцінювались в динаміці показники загальних аналізів крові та сечі, лейкограми, біохімічні параметри крові та данні імунологічних тестів I та II рівня.

В даній публікації обговоримо лише результати імунологічних досліджень I рівня (інші данні будуть освітлені в наступній статті). Вони включали визначення кількості лімфоцитів різних популяцій та субпопуляцій за допомогою моноклональних антитіл до диференціальних антигенів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ та CD19⁺ методом проточної цитофлюориметрії; загального вмісту імуноглобулінів класів M, G та A – методом ра-

діальної імунодифузії за Manchini G.; загального вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – методом селективної преципітації у поліетиленгліколі та фагоцитарних індексу (ФІ) і числа (ФЧ) – у латекс-тесті. Нормою для імунологічних параметрів слугували величини відповідних показників та їхні середні значення, отримані при тестуванні 30-ти практично здорових донорів. Терапевтична ефективність та переносимість проведеного лікування визначалися клінічно та співвідносилися з результатами лабораторного обстеження. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за стандартними методиками варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t критерієм Стьюдента, використовуючи показник довірчої ймовірності (p), менший за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для здійснення даного дослідження нами вперше було здійснено відбір 93-х хворих жінок на хронічну інфекцію, зумовлену вірусами простого герпесу 2 типу, що згідно клінічних ознак відзначалися також наявністю імунодефіциту відповідно до критеріїв, затверджених Наказом МОЗ України №626 від 8.10.2007 р. у клінічних протоколах надання медичної допомоги хворим з імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції 1/2 типу і хворим з післявірусним синдромом стомлюваності.

Порушення у роботі імунної системи відображалися на клінічній картині, перебігу герпетичного захворювання у вигляді частих (від 6 до 9 епізодів протягом року) та тривалих (до 2-3 тижнів) рецидивів. Крім того, як засвідчують дані з таблиці 1 під час міжрецидивного періоду пацієнти продовжували страждати на явища виснаженості, больові синдроми, не пов'язані з будь-якою конкретною хворобою (часті краніальні, суглобові та м'язові болі), мали підвищений ризик розвитку гострих інфекцій.

Таблиця 1

Поширеність системних клінічних ознак у хворих на хронічну рецидивуючу ВПГ-інфекцію

Клінічні симптоми	Абс. число та % пацієнтів від заг. числа осіб у дослідженні		
	Група Д	Група К	Всього
Загальна слабкість	52 хворих/55,9%	37 хворих/39,8%	91 хворий/95,7%
Підвищена стомлюваність, знижена працездатність	55 хворих/59,1%	38 хворих/40,9%	93 хворих/100%
Порушення сну та сонливість вдень	34 хворих/36,6%	29 хворих/31,1%	63 хворих/67,7%
Проблеми з пам'яттю	27 хворих/29,1%	21 хворий/22,5%	48 хворих/51,6%
Психоемоційна лабільність	31 хворих/33,3%	19 хворих/20,4%	50 хворих/53,7%
Невмотивована тривога, пригніченість, безрадісність	36 хворих/38,6%	22 хворих/23,6%	58 хворих/62,2%
Порушення апетиту	26 хворих/27,9%	14 хворих/16,1%	40 хворих/43%

Особливість місцевої симптоматики герпетичної інфекції в основному зумовлювалася локалізацією висипки. Типовим місцем враження у 37-ми осіб дослідної та 17-ти пацієнтів гр.К була шкіра вух – великі та малі статеві губи, промежини, анальної області, а також слизова оболонка піхви та шийки матки; дещо рідше виявлялися враження шкіри сідниць та внутрішній поверхні стегон.

За 1-2 дні до появи еритеми та пухирців хворі, як правило, скаржилися на почуття болю, печію, свербіння шкіри та загальний дискомфорт. На тлі набрякової еритеми різного ступеня виразності швидко з'являлися групи болючих пухирців (везикули) діаметром від 1 до 3-4 мм із напруженою покривкою та серозним прозорим вмістом.

Кількість везикул варіювала від поодиноких елементів до кількох десятків. Через кілька днів вміст пухирців мутнів, вони перетворювалися на ерозії із дрібнофестончастими обрисами. Надалі (через 3-5 днів) на місці пухирців та ерозій утворювалися медово-жовті рихлі кірочки, після відпадання котрих відбувалася епітелізація. В середньому процес тривав 1,5-2 тижні, часто супроводжувався паталогічними виділеннями із піхви та уретри.

Однією із складових симптомокомплексу герпесвірусного враження була задіяність регіонарної лімфатичної системи. З перших днів хво-

роби збільшувалися розміри пахових лімфовузлів. Вони ставали тістуватими, відмічалася їхня болючість. Провокуючими факторами щодо рецидивів служили статеві відносини, менструація, різноманітні інфекційні захворювання, переохолодження, УФ опромінення, психо-емоційні та фізичні стресорні ситуації, гостра дисфункція гормонального статусу.

Порушення роботи центральної нервової системи (інтоксикаційний синдром, виснаженість та т.і.) супроводжували клініку рецидиву практично у всіх хворих, а надалі протягом 3 місяців після стихання основних проявів герпетичної інфекції спостерігалися у незначній кількості пацієнтів – 5-7%, потім поступово симптоматика охоплювала все більше число осіб. Як видно з таб. 3.2., помітне зростання ознак було зафіксовано після сягання піврічного, а надалі і річного, терміну з моменту завершення терапії (привертає увагу значна різниця в наявних симптомах поміж групами спостереження, особливо негативна динаміка відзначалося у групі контролю після 12 місяців). Виразність даної симптоматики корелювала з високим ризиком рецидивування захворювання, тобто являлася маркером нестійкої ремісії.

Проблеми з оперативною пам'яттю оцінювалися, виходячи зі скарг пацієнта та за кількістю помилок при відтворенні віршованого тексту з 8 строк.

Таблиця 2

Поширеність системних клінічних ознак у хворих на хронічну рецидивуючу ВПГ-інфекцію після завершення лікування

Клінічні симптоми	Абс. число і % пацієнтів від заг. числа осіб у дослідженні			
	Група Д		Група К	
	6 міс.	12 міс.	6 міс.	12 міс.
Загальна слабкість	18 хворих/ 19,3%	21 хворий/22,5%	22 хворих/23,6%	27 хворих/29%
Підвищена стомлюваність, знижена працездатність	18 хворих/ 19,3%	21 хворий/22,5%	22 хворих/23,6%	29 хворих/31,8%
Порушення сну та сонливість вдень	8 хворих/8,6%	9 хворих/9,7%	12 хворих/12,8%	13 хворих/13,9%
Проблеми з пам'яттю	7 хворих/7,5%	7 хворих/7,5%	18 хворих/19,3%	22 хворих/23,6%
Психоемоційна лабільність	8 хворих/8,6%	8 хворих/8,6%	20 хворих/21,5%	21 хворий/22,5%
Невмотивована тривога, пригніченість, безрадівність	7 хворих/7,5%	7 хворих/7,5%	11 хворих/11,8%	13 хворих/13,9%
Порушення апетиту	7 хворих/7,5%	7 хворих/7,5%	11 хворих/11,8%	13 хворих/13,9%

Динаміка скарг у жінок хворих на геніальний герпес

З результатів, представлених у таблицях 4, 5 та 6 можливо простежити, як змінювався стан хворих за основними суб'єктивними даними. Так, з таблиці 4 витікає більш швидкий темп нивелювання свербіж у пацієнтів, які паралельно з противірусним лікуванням отримували імунотропний препарат Ербісол УЛЬТРАфарм. У них

значний та помірний свербіж зникав вже після третього дня спостереження, а цілковита відсутність даної скарги зафіксована на 7-й день. У контрольній групі слабкий свербіж помічався пацієнтами у терміни до 2-3 тижнів.

З таблиці 6 очевидно, що подібний характер динаміки мав місце і щодо останньої з трійки провідних скарг у хворих під час рецидиву шкірно-слизової форми герпесвірусної інфекції

- печії. Висока її інтенсивність у пацієнтів групи Д виявлялася протягом перших двох днів лікування, на 3-й день у абсолютної більшості осіб з цієї групи вона не спостерігалася чи була слабкою,

в той час, як у групі контролю це стосувалося тільки 48% хворих. Винайдена різниця повністю зникає лише на третьому тижні від початку терапії рецидиву простого герпесу.

Таблиця 4

Динаміка свербіж у вогнищі враження у хворих на ВПГ-інфекцію

Виразність скарги	Група	Кількість хворих (абс.ч./%) у вказані дні терапії				
		до терапії	3-й день	5-й день	7-й день	14-21-й дні
відсутня (0)	Д	0	29 (52,7%)	51 (92,7%)	55 (100%)	55 (100%)
	К	0	2 (5,3%)	24 (64,2%)	28(73,7%)	38 (100%)
слабка (1)	Д	16 (29,1%)	9 (16,4%)	4 (7,3%)	0	0
	К	11 (28,9%)	17 (44,7%)	9 (23,7%)	10 (26,3%)	0
помірна (2)	Д	26 (47,2%)	11 (20,0%)	0	0	0
	К	19 (50%)	14 (36,8%)	5 (13,2%)	0	0
значна (3)	Д	13 (23,6%)	6 (10,9%)	0	0	0
	К	8 (21,1%)	5 (13,2%)	0	0	0

Таблиця 5

Динаміка болю у вогнищі враження у хворих на ВПГ-інфекцію

Виразність скарги	Група	Кількість хворих (абс.ч./%) у вказані дні терапії				
		до терапії	3-й день	5-й день	7-й день	14-21-й дні
відсутня (0)	Д	4 (7,3%)	29 (53,7%)	34 (61,8%)	55 (100%)	55 (100%)
	К	3 (7,9%)	5 (13,2%)	15 (39,5%)	24 (63,2%)	38 (100%)
слабка (1)	Д	9 (16,4%)	14 (25,5%)	13 (23,6%)	0	0
	К	6 (15,8%)	8 (21,1%)	10 (26,3%)	6 (15,8%)	0
помірна (2)	Д	25 (45,5%)	10 (18,2%)	8 (14,5%)	0	0
	К	16 (42,1%)	14 (36,8%)	11 (28,9%)	7 (18,4%)	0
значна (3)	Д	17 (30,9%)	2 (3,6%)	0	0	0
	К	13 (47,4%)	11 (28,9%)	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0

Таблиця 6

Динаміка печії у вогнищі враження у хворих на ВПГ-інфекцію

Виразність скарги	Група	Кількість хворих (абс.ч./%) у вказані дні терапії				
		до терапії	3-й день	5-й день	7-й день	14-21-й дні
відсутня (0)	Д	0	37 (67,3%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
	К	0	8 (21,1%)	33 (86,9%)	38 (100%)	38 (100%)
слабка (1)	Д	17 (30,9%)	15 (27,3%)	0	0	0
	К	13 (34,2%)	9 (23,7%)	5 (13,1%)	0	0
помірна (2)	Д	24 (43,6%)	3 (5,5%)	0	0	0
	К	17 (44,7%)	15 (39,5%)	0	0	9
значна (3)	Д	14 (25,5%)	0	0	0	0
	К	8 (21,1%)	6 (15,6%)	0	0	0

Таким чином, введення хворим препарату Ассол® УЛЬТРАфарм у комплексі з прийомом середину ацикловіру призвело до виразного зменшення самопочуття хворих вже наприкінці

третьої доби, остаточне нивелювання симптомів відбулося протягом 5-7-ї доби, у той час, як у контролі це спостерігалася лише наприкінці 7-ї та на 7-9-у добу відповідно.

Дані з таблиць 7 та 8 містять інформацію щодо мінливості клінічних ознак у пацієнтів під час рецидиву простого герпесу. Почервоніння та набряк шкіри зникали у хворих, що лікувалися комплексно (ацикловір та Ербісол® УЛЬТРАфарм – дослідна група), на третю добу. За лі-

кування виключно противірусним препаратом (ацикловір) – група контролю – в цей час тільки четверта частина пацієнтів не мала даних симптомів, але виразність ознак знизилася, їхнє остаточне подолання тривало протягом двох та більше тижнів.

Таблиця 7

Динаміка еритеми та набряку у пацієнтів із ВПГ-інфекцією

Виразність симптому	Група	Кількість хворих (абс.ч./%) у вказані дні терапії				
		до терапії	3-й день	5-й день	7-й день	14–21-й дні
відсутня (0)	Д	0	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
	К	0	9 (23,7%)	31 (81,6%)	35 (94,7%)	38 (100%)
слабка (1)	Д	35 (63,6%)	0	0	0	0
	К	22 (57,9%)	17 (44,7%)	6 (15,8%)	2 (5,3%)	0
помірна (2)	Д	18 (32,7%)	0	0	0	0
	К	14 (36,8%)	11 (28,9%)	1 (2,6%)	0	0
значна (3)	Д	2 (3,6%)	0	0	0	0
	К	2 (5,3%)	1 (2,6%)	0	0	0

Таблиця 8

Динаміка везикульозних висипів у пацієнтів із ВПГ-інфекцією

Виразність симптому	Група	Кількість хворих (абс.ч./%) у вказані дні терапії				
		до терапії	3-й день	5-й день	7-й день	14–21-й дні
відсутня (0)	Д	0	42 (76,4%)	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
	К	0	3 (7,9%)	17 (44,7%)	22 (57,9%)	38 (100%)
слабка (1)	Д	19 (34,5%)	9 (23,7%)	0	0	0
	К	12 (31,6%)	9 (23,7%)	9 (23,7%)	8 (21,1%)	0
помірна (2)	Д	13 (23,6%)	4 (7,3%)	0	0	0
	К	8 (21,1%)	14 (36,8%)	10 (26,3%)	6 (15,8%)	0
значна (3)	Д	23 (41,8%)	0	0	0	0
	К	18 (47,4%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)	0

Підсумовуючи дані щодо впливу характеру лікування на основні клінічні ознаки рецидиву герпетичної інфекції, слід відмітити суттєве прискорення динаміки згаданої симптоматики,

що зафіксовано при застосуванні комплексної терапії з препаратом Ербісол® УЛЬТРАфарм у якості імуноотропного засобу.

Таблиця 9

Порівняльна ефективність лікування хворих (абс.ч./%)

ЕФЕКТИВНІСТЬ	Дослідна група (n=55)			Контрольна група (n=38)		
	на 21-й день терапії	через 6 місяців після терапії	через рік після терапії	на 21-й день терапії	через 6 місяців після терапії	через рік після терапії
ВИСОКА	55 (100%)	42 (76,4%)	37 (67,3%)	33 (86,8%)	12 (31,6%)	4 (10,5%)
НИЗЬКА	0	13 (23,6%)	18 (32,7%)	5 (13,2%)	26 (68,4%)	34 (89,5%)

Таким чином, у пацієнтів групи Д була досягнута більш стійка клінічна ремісія – кількість хворих, у яких відмічено рецидивування, майже удвічі менше, ніж у контролі, також значно знизилася і число зафіксованих епізодів маніфестації, що супроводжувалося зменшенням середньої тривалості рецидиву на 2,7±0,4 дня. Це вказує на наявність більш високої клінічної

результативності від терапії із включенням імунокоректора Ербісолу® УЛЬТРАфарм порівняно до традиційного лікування. Узагальнена результативність проведеної терапії рецидиву ВПГ-інфекції надається у таблиці 9.

Нагадуємо, що кожна пацієнтка при зверненні до клініки обстежувалась за імунолабораторними критеріями

Таблиця 10

Імунологічні показники у пацієнтів з ВПГ-інфекцією з контрольної групи до лікування ($M \pm m$).

Параметри	Норма	Контрольна група (n=38)	Здорові донори (n=30)
Лімфоцити %	19-37	33,5±3,9	25,5 ± 0,3
CD3+-клітини, %	40-60	59,1±5,2	52,0±5,1
CD19+-клітини, %	15-30	35,3±3,2	27,0±4,7
CD4+-клітини, %	30-40	26,3±1,7	34,0±3,9
CD8+-клітини, %	15-20	25,4±2,6	16,0±3,8
CD4+/CD8+	2,0-3,0	1,04±0,27	2,4±0,5
ЦІК, од.опт. щільності	0,04-0,09	0,15±0,03	0,06±0,03
Імуноглобуліни			
G, г/л	7-18	15,04±1,27	11,5±3,05
A, г/л	0,8-3,7	1,65±0,16	1,3±0,2
M, г/л	0,4-2,2	1,47±0,27	0,99±0,2
Фагоцит. індекс, %	40-70	58,0±3,2	65±12
Фагоцит. число, од.	8-12	8,5±1,3	6,1±1,1

Примітка: достовірна різниця відносно даних у практично здорових донорів (з $p < 0,05$)

Як видно з таб. 10, в групі контролю було зафіксоване зростання абсолютних та відносних величин щодо кількості лімфоцитів периферичної крові. Число Т-лімфоцитів (CD3⁺-клітин) при цьому знаходилося у нормальних межах, а вміст В-клітин (CD19⁺-клітин) зріс, що свідчило про активацію гуморальної ланки специфічного імунітету.

До початку лікування була зменшеною кількість Т-хелперів (CD4⁺-клітин) відносно групи здорових донорів та одночасно відмічалася тен-

денція до помірного збільшення рівня цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8⁺-клітин).

Все це призводило до зниження співвідношення CD4⁺/CD8⁺ порівняно до норми, що може свідчити про наявність імуносупресії у хворих, що були включені у дослідження.

Аналіз одержаних імунологічних показників і рівня у групі Д (таб. 11) показав аналогічні тенденції наявних параметрів на момент початку дослідження у співставленні з відповідними даними у хворих контрольної групи.

Таблиця 11

Імунологічні показники у хворих дослідної групи до лікування ($M \pm m$)

Параметри	Норма	Дослідна група n=55	Здорові донори n=30
Лімфоцити, %	19-37	34,9±3,7	25,5 ± 0,3
CD3+-клітини, %	40-60	52,2±3,8	52,0±5,1
CD19+-клітини, %	15-30	38,1±3,7	27,0±4,7
CD4+-клітини, %	30-40	22,6±1,9	34,0±3,9
CD8+-клітини, %	15-20	24,1±3,1	16,0±3,8
CD4+:CD8+	1,6-2,2	1,14±0,32	2,4±0,5
ЦІК, од.опт. щільності	0,04-0,09	0,11±0,08	0,06±0,03
Імуноглобуліни			
G г/л	7-18	14,02±1,44	11,5±3,05
A г/л	0,8-3,7	1,76±0,3	1,3±0,2
M г/л	0,4-2,2	1,28±0,26	0,99±0,2
Фагоцит. індекс, %	40-70	67,0±3,4	65±12
Фагоцит. число, од.	8-12	10,1±1,4	6,1±1,1

Примітка: достовірна різниця відносно практично здорових донорів (з $p < 0,05$)

Повторне імунологічне дослідження проводилося хворим на рецидивуючу ВПГ-інфекцію в обох групах на 21-й день від початку терапії (тобто у групі Д наступного дня після останньої в/м ін'єкції імуномодулятора Ербісолу® УЛЬ-ТРАфарм) для визначення динаміки показників

системного імунітету. В таблицях 12 та 13 продемонстровані отримані параметри. Вони розрізнялися у пацієнтів з дослідної та контрольної груп, що надавало можливість пов'язувати ці зміни із різницею у запроваджених лікувальних підходах щодо герпесвірусних процесів.

Таблиця 12

Імунологічні показники у хворих на герпесвірусну інфекцію з контрольної групи до та після терапії (M±m)

Параметри	Норма	Контрольна група до лікування (n=38)	Контрольна група після лікування (n=38)
Лімфоцити, %	19-37	33,5±3,9	40,5±0,14
CD3+-клітини, %	40-60	59,1±5,2	57,2±0,99
CD19+-клітини, %	15-30	35,3±3,2	29±0,9
CD4+-клітини, %	30-40	26,3±1,7	31,9±0,9
CD8+-клітини, %	15-20	25,4±2,6	21,2±1,0
CD4+/CD8+	1,6-2,2	1,04±0,27	1,47±0,06
ЦІК, од.опт. щільності	0,04-0,09	0,15±0,03	0,15±0,01
Імуноглобуліни			
G г/л	7-18	15,04±1,27	14,4±0,33
A г/л	0,8-3,7	1,65±0,16	1,67±0,05
M г/л	0,4-2,2	1,47±0,27	1,57±0,6
Фагоцит. індекс, %	40-70	58,0±3,2	54,6±1,4
Фагоцит. число, од.	8-12	8,5±1,3	7,7±0,2

Примітка: достовірна різниця відносно даних у практично здорових донорів (з довірчою ймовірністю < 0,05).

У групі контролю, у пацієнтів, що отримали традиційну терапію ацикловіром, достовірних зрушень щодо середніх величин показників сис-

темного імунітету I рівня після лікування не визначено, крім достовірного зниження абсолютного числа CD¹⁹⁺-клітин.

Таблиця 13

Імунологічні показники у хворих на герпесвірусну інфекцію з дослідної групи до та після комбінованої терапії (M±m)

Параметри	Норма	Дослідна група до лікування (n=55)	Дослідна група після лікування (n=55)
Лімфоцити, %	19-37	34,9±3,7	40,3±3,6
CD3+-клітини, %	40-60	52,2±3,8	66,4 ±4,2
CD19+-клітини, %	15-30	38,1±3,7	21,2±3,3
CD4+-клітини, %	30-40	22,6±1,9	32,1± 4,0
CD8+-клітини, %	15-20	24,1±3,1	28,6±4,5
CD4+/CD8+	1,6-2,2	1,14±0,32	1,14±0,42
ЦІК, од.опт. щільності	0,04-0,09	0,11±0,08	0,1±0,02
Імуноглобуліни			
G г/л	7-18	7-18	14,02±1,44
A г/л	0,8-3,7	0,8-3,7	1,76±0,3
M г/л	0,4-2,2	0,4-2,2	1,28±0,26
Фагоцит. індекс, %	40-70	67,0±3,4	74,4±5,7
Фагоцит. число од.	8-12	10,1±1,4	11,7±1,1

Примітка: достовірна різниця відносно даних у практично здорових донорів (з p < 0,05).

У хворих дослідної групи після комплексної терапії із застосуванням імунотропного препарату Ербісол® УЛЬТРАфарм було виявлено достовірні зміни середніх значень кількості CD4⁺- та CD8⁺-клітинних субпопуляцій Т-лімфоцитів, CD19⁺-клітин, співвідношення CD4⁺/CD8⁺.

В таблицях 12 та 13 наведено дані, свідчать, що в обох групах після проведеної терапії зберігався лімфоцитоз. Однак, необхідно зазначити, що після комплексної терапії з використанням препарату Ербісол® УЛЬТРАфарм була встановлена тенденція до збільшення частки CD3⁺-лімфоцитів (зрілих Т-клітин) у загальному складі лімфоцитів (це стосувалося, як відсоткового, так і абсолютного їх вмісту).

У обстежених пацієнтів з груп Д та К після здійсненого лікування також спостерігалось незначне збільшення числа Т-лімфоцитів CD4⁺-субпопуляції.

Терапія із застосуванням Ербісолу® УЛЬТРАфарм достовірно збільшила абсолютне число CD8⁺-клітин (за рахунок переважно цитотоксичних Т-лімфоцитів).

Навпаки, у контрольній групі хворі після проведення терапії демонстрували зниження рівня цього показника.

Окремо розглянемо ситуацію щодо В-клітин. На 21-ий день від початку терапії у пацієнтів, що отримали Ербісол® УЛЬТРАфарм, несуттєво збільшилося абсолютне число CD19⁺-клітин, у групі ж контролю динаміки не помічено; в той же час відсоток цих клітин у загальному вмісті лімфоцитів помітно знизився.

Таким чином, отримані дані продемонстрували, що під дією препарату Ербісол® УЛЬТРАфарм у дослідних хворих відбулася достовірна корекція імунологічних показників: зросло абсолютне число CD8⁺-клітин та знизилася відсоткова кількість CD19⁺-лімфоцитів. Враховуючи те, що провідними змінами в імунному статусі хворих на герпетичну інфекцію до лікування були пов'язані із порушеннями у Т-клітинній ланці при незначному (у абсолютному виразі) збільшенні кількості В-лімфоцитів, значному зростанні частки останніх у лімфоцитарному вмісті, одержані результати можливо оцінити як позитивну динаміку. Усі перераховані зміни носили статистично достовірний характер.

При герпесвірусній інфекції гуморальні чинники імунного статусу І рівня в цілому, за виключенням цитокінів, не мають такої вагомості, як клітинні фактори [1]. Дійсно, згідно даних, представлених у таблицях 12 та 13, в даній роботі не вдалося встановити суттєвих порушень при оцінці загальної концентрації імуноглобулінів класів М, G та А методом радіальної імунодифузії ні перед лікуванням, ні після здійснення пацієнтам терапії.

Щодо вмісту у сироватці крові хворих специфічних протигерпетичних антитіл, котрі визначалися тільки на початку дослідження (IgM і IgG) як один із критеріїв верифікації наявності хронічної герпесвірусної інфекції, то вони були достовірно підвищеними (власного визначення даних показників нами не проводилося). Подальший аналіз засвідчив, що рівень вказаних антитіл (ступінь зростання) не корелював із сприятливістю перебігу, як даного рецидиву, так і захворювання в цілому протягом періоду спостереження.

Було відмічено також достовірне збільшення сироваткового вміста циркулюючих імунних комплексів відносно рівня аналогічного параметра у донорів. Після проведення лікування за традиційною схемою цей показник продовжував зростати, тоді, як у групі, де вводили імуномодулятор Ербісол® УЛЬТРАфарм відбулася нормалізація вмісту ЦІК.

ВИСНОВКИ

1. Рецидиви хронічної інфекції простого герпесу на системному рівні супроводжуються достовірними змінами у клітинній ланці (зростанням загальної кількості лімфоцитів при відносному зниженні числа CD4⁺-лімфоцитів і співвідношення CD4⁺/CD8⁺), а також збільшенням вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).
2. У хворих на хронічну інфекцію, зумовлену вірусами простого герпесу, із частими і тривалими рецидивами застосування Ербісола УЛЬТРАфарм на тлі активації процесу дозволило достовірно прискорити початок ремісії (в середньому на 2,7±0,4 дня) та збільшити її стійкість, зменшуючи число рецидивів з 5-6 до 2-3 на рік.
3. Під час дослідження Ербісол Ультрафарм продемонстрував низьку токсичність, а його переносимість була оцінена як добре у всіх 55 пацієнток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. - М.: Мед. лит., 2004. - 272 с.
2. Мавров И.И. Половые болезни. - Х.: Факт, 2002. - 788 с.
3. Драннік Г.М., Свідро О.В. ТОРСН-інфекції: герпес // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. - 2006. - №1 (02). - С.68-72.
4. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції - типу // Наказ МОЗ України №626 від

- 8.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».
5. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з післявірусним синдромом стомлюваності // Наказ МОЗ України №626 від 8.10.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».
 6. *Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А., Мусий М.Я.* Нарушения иммунитета и синдром повышенной утомляемости у жителей г. Киева // *Врач. дело.* – 1991. – №11. – С. 14-17.
 7. *Фролов В.М., Дранник Г.Н., Барилляк И.Р.* Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости // *Архив психиатрии.* – 1998. – №1(16). – С. 46-62.
 8. *Ярилин А.А.* Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа // *Иммунология.* – 1999. – №1. – С. 17-25.
 9. *Campbell P.A.* Immunophysiology role of cells and cytokines in immunity and inflammation // *Clin. Exper. Immunol.* – 1999. – Vol. 79, №1. – P. 141-144.
 10. *Хорошилова Н.В., Сетдикова Н.К., Трофимова Е.И.* Особенности иммунного статуса у больных с хронической вирусной инфекцией // *Рус. ж. ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.* – 1998. – №2. – С. 34-35.
 11. *Ficher A.* Severe immunodeficiencies // *Clin. And Exp. Immunol.* – 2000. – №2. – P. 143-149.
 12. Иммунодефицитные состояния. / Под ред. В.С. Смирнова и И.С. Фрейдлина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 563 с.
 13. *Kungurov N.V., Gerasimova N.M., Kuzovkova T.V.* Aciclovir, valaciclonir and famciclovir in genital herpes therapy (comparative efficiency) // *J. EADV.* – 2000. – Vol. 14, Sup.1. – P.188.
 14. *Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Полишко Т.Н. и др.* Современные аспекты клиники, диагностики и лечения герпесвирусной инфекции // *Дерматология. Косметология. Сексопатология.* – 2006. – №1-2 (9). – С. 214-218.
 15. *Николаенко А.Н.* Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса "ЭРБИСОЛ УЛЬТРАФАРМ" // *Фармакологічний вісник.* – 1998. – № 6. – С. 69-74.
 16. *Вовк А.Д., Громашевская Л.Л., Татьянаенко Н.В.* Опыт лечения Эрбисолом больных вирусным гепатитом В // *Новый украинский медицинский препарат Эрбисол.* – К.:Здоров'я, 1994. – С. 13-14.
 17. *Шипулин В.Н., Николаенко А.Н., Фомина А.А., Рейнгарт Б.К.* Оценка эффективности нового отечественного препарата Эрбисол у больных хроническим гепатитом // *Врачебное дело.* – 1995. – №1-2. – С. 55-61.
 18. *Дземан М.И.* Пятилетний опыт применения препарата Эрбисол в гастроэнтерологической практике // *Фармакологічний вісник.* – 2000. – С. 25-27.
 19. *Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко Г.Н.* Применение Эрбисола в комбинированной и комплексной регионарной химиотерапии злокачественных опухолевых поражений печени // *Экспер. онкология.* – 1997. – №1. – С. 57-58.
 20. *Боднар П.М., Лопушенко Н.І.* Клінічна оцінка ефективності препарату Ербісол при цукровому діабеті // *Ендокринологія.* – 1997. – Т. 2, №1. – С. 35-39.
 21. *Виничук С.М., Лисяний Н.И., Унич П.П., Мяловицкая Е.А.* Клиническая эффективность препарата Эрбисол в комплексной терапии больных рассеянным склерозом // *Фармакологічний вісник.* – 2000. – №6. – С. 14-16.

РЕЗЮМЕ

Оцінка ефективності імуномодулятора ЕРБИСОЛ УЛЬТРАФАРМ в комплексній терапії хронічної рецидивуючої урогенітальної герпесвірусної інфекції.

Вивчено вплив імуномодуючого препарату ЕРБИСОЛ УЛЬТРАФАРМ на клінічний перебіг рецидиву хронічної урогенітальної герпесвірусної інфекції та імунологічні показники I рівня. В дослідженні приймали участь 93 жінки віком від 20 до 60 років. Приведені дані клінічних ознак та імунологічних показників до і після лікування. Виявлена більш висока клінічна результативність та достовірна корекція імунологічних показників при комплексній терапії із застосуванням імуномодулятора ЕРБИСОЛ УЛЬТРАФАРМ.

RESUME

The effectivity evaluation of immune modulator ERBISOL ULTRAFARM in the complex therapy of chronic recurrent urogenital herpes viral infection.

There is the study of the influence of immunomodulating drug ERBISOL ULTRAFARM on the clinical flow of the recurrence of chronic urogenital herpes viral infection and immunological indicators of the 1st level. 93 women of 20 to 60 years old have taken part in the research. There is the data of clinical signs and immune laboratory indicators before and after treatment. The higher clinical effectiveness and reliable correction of immunological indicators has been reached in complex therapy with immune modulator ERBISOL ULTRAFARM.