

**Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця**

РЕГУРЕЦЬКА РАЇСА АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.311+616.317]-002-053/82/.84-07-08-022:578.825./

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ГУБ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ**
14.01.22 – стоматологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Борисенко Анатолій Васильович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра терапевтичної стоматології, завідувач.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, доцент **Савичук Олександр Васильович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань, професор;

кандидат медичних наук, доцент **Завєрна Алла Михайлівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра стоматології, доцент.

Захист відбудеться « 4 » вересня 2008 р. о 13.30 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.05 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 03057, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 1, стоматологічний корпус.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за адресою: 03057, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 1, стоматологічний корпус. Автореферат розісланий « 1 » серпня 2008 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доцент**

О.І. Остапко

Загальна характеристика роботи

Актуальність теми. В наш час вірусами простого герпесу (ВПГ) інфіковано 90-95% населення планети (А.О. Руденко, 2001; С.А. Крамарев, 2003) і щорічно різними формами герпетичної інфекції (ГІ) уражається декілька мільйонів чоловік (А.О. Руденко, Л.В. Муравська, 2004). ВПГ викликають різноманітні ураження шкіри, червоної облямівки губ і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) (О.В. Владимірова, 1999; О.Ф. Рабинович, 2000; Н.О. Савичук, 2004), ураження нервової системи (енцефаліти, менінгіти, мієліти, полінейропатії) (В.М. Гранітов, 2001), а при певних умовах ГІ має тенденцію до генералізації процесу (Н.Д. Львов, 2001; Б.В. Пінегін, 2003; С.І. Сивовол, 2006). Герпес-віруси є маркерами імунodefіцитних станів (Г.М. Драннік, 2006). Це свідчить про важливе медико-соціальне значення ГІ та зростання відповідальності лікаря-стоматолога за ранню діагностику і своєчасне раціональне лікування цього контингенту хворих.

Імунodefіцитний стан призводить до збільшення частоти та подовження тривалості симптомів рецидиву захворювання (Н.Д. Львов, Р.М. Хаїтов, 2002), а тому необхідна певна імунологічна корекція при лікуванні хворих на герпес будь-якої локалізації. В усьому світі не вирішена проблема індивідуальної і популяційної профілактики ГІ. Універсальні і гарантовані методи контролю за ГІ поки ще не розроблені (Т.Б. Семенова, 2000; І.С. Марков, І.І. Мавров, 2002). Імуномодуляція і вакцинотерапія не є досконалими і не дають очікуваної ефективності (І.Ф. Баринський, 1999). Хіміотерапевтичні препарати, що традиційно використовуються і мають доведені позитивні якості, не гарантують 100% ефекту лікування при ГІ та не запобігають рецидивам (Ф.І. Єршов, 2000; М.А. Самгін, О.А. Халдін, 2003).

Комплексному підходу до вирішення цієї проблеми не надавалось належної уваги, зокрема, не впроваджувалися підходи до вибору лікувальних засобів на основі вивчення стану імунної системи хворого на рецидивний простий герпес (РПГ) СОПР і губ. Сучасний підхід до лікування рецидивної ГІ в стоматології повинен базуватись, в першу чергу, на здобутках вірусології та імунології. Тому розробка на цій основі нових підходів лікування з використанням препаратів, що впливають на імунну систему, є актуальною для практичної та теоретичної стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом комплексної теми кафедри терапевтичної стоматології згідно з планом МОЗ України «Особливості клініки початкового карієсу та захворювань пародонта у осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування». Номер державної реєстрації 0104.U000449, шифр теми ІН 30.00.0033.97. Автор є безпосереднім виконавцем фрагмента запланованої науково-дослідної роботи.

Метою дослідження є підвищення ефективності комплексного лікування рецидивної ГІ СОПР і губ у пацієнтів молодого віку на основі вивчення показників загального та місцевого імунітету, обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії та профілактики.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні **завдання дослідження:**

1. Визначити особливості клінічного перебігу рецидивної ГІ СОПР і губ в осіб молодого віку.
 2. Визначити стан загального та місцевого імунітету у хворих на РПГ СОПР і губ під час рецидиву та ремісії.
 3. З'ясувати особливості цитокінового профілю периферійної крові хворих на РПГ СОПР і губ під час рецидиву та ремісії шляхом визначення фонового рівня концентрації IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10.
 4. Визначити клінічну ефективність та імуномодулювальний ефект застосування розроблених схем лікування РПГ СОПР і губ з використанням препаратів Ербісол та Ербісол-Ультрафарм та розробити практичні рекомендації що до впровадження їх у клінічну практику.
- Об'єкт дослідження* – особи молодого віку, хворі на РПГ СОПР і губ.
Предмет дослідження – клінічний перебіг РПГ СОПР і губ; стан імунної системи; ефективність розроблених схем лікування РПГ СОПР і губ з використанням препаратів Ербісол та Ербісол-Ультрафарм.

Методи дослідження – клінічні, імунологічні, цитологічні, біохімічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Основні положення, які характеризують новизну результатів досліджень, що виносяться на захист, це вперше: – проведено диференційоване визначення імунного стану (показників системного імунітету та їх інтеграції з місцевим імунітетом) у осіб молодого віку хворих на РПГ СОПР і губ; – встановлені зміни імунного статусу організму, які визначають характер перебігу та ступінь тяжкості захворювання у осіб молодого віку; – розроблені індекси ІЕПТ_{Th1}, ІЕПТ_{Th2} та ШТР, прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету, відображають індивідуальні особливості порушень імунної відповіді, дозволяють об'єктивно оцінити тяжкість захворювання на РПГ, та дають можливість диференційованого вибору методу лікування в період рецидиву і ремісії та строків диспансерного спостереження;

– визначені імунні показники, характерні для рецидиву та ремісії РПГ СОПР і губ. Пріоритетність дисертаційних досліджень підтверджена трьома деклараційними патентами України на винахід («Спосіб лікування рецидивуючого простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ», №19010 від 15.11.2006; «Спосіб лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ», №30854 від 11.03.08; «Спосіб визначення тактики лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки рота і губ» №30851 від 11.03.08).

Практичне значення одержаних результатів. На основі отриманих результатів дослідження розроблені та впроваджені у клінічну практику нові комплексні методи лікування РПГ СОПР і губ із застосуванням препаратів вітчизняного виробництва з імуномодулювальними властивостями – Ербісолу та Ербісолу-Ультрафарм. Впроваджені схеми лікування та диспансерного спостереження забезпечують більш легкий клінічний перебіг захворювання, прогнозують частоту рецидивів, підвищують імунну реактивність організму, покращують працездатність та знижують психоемоційне напруження, зменшують витрати на лікування за рахунок використання меншої кількості лікарських засобів. Доведена висока ефективність розробленого алгоритму лікування та диспансерного спостереження в підвищенні клінічних результатів терапії РПГ СОПР і губ.

Результати дисертаційної роботи запроваджені до навчального процесу на додипломному та післядипломному рівнях кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, кафедри терапевтичної стоматології Кримського державного університету імені С.І. Георгієвського, кафедри терапевтичної стоматології Української медичної стоматологічної академії, кафедри терапевтичної стоматології Донецького державного медичного університету імені М. Горького.

Схеми лікування з використанням Ербісолу та Ербісолу Ультрафарм запроваджені в клінічну практику відділення захворювань слизової оболонки порожнини рота стоматологічної клініки НМУ імені О.О. Богомольця, терапевтичних відділень міської дитячої поліклініки №23 Київського р-ну м. Харкова, міської дитячої стоматологічної поліклініки №2 м. Дніпропетровська. Простота та доступність запропонованих схем лікування дозволяє широко використовувати їх у практичній діяльності лікарів-стоматологів.

Особистий внесок здобувача. Автором, разом з науковим керівником, обраний і обґрунтований напрямок роботи, сформульовані мета і завдання, визначений об'єм наукового дослідження. Дисертантом, на підставі аналізу вітчизняної та іноземної літератури за обраною темою, розроблена програма виконання дослідницької роботи, обраний комплекс методів обстеження, організовані і проведені клініко-лабораторні дослідження, здійснений аналіз отриманих даних, обґрунтування і інтерпретація результатів, підготовка їх до публікації (рис. 1).

Обстеження хворих здійснене на базі кафедри терапевтичної стоматології (зав. – д.мед.н., проф. А.В. Борисенко) та кафедри клінічної імунології НМУ імені О.О. Богомольця (зав. – д.мед.н., проф. Г.М. Драннік).

Імунологічні дослідження проведені в лабораторії імунології інституту урології АМН України (зав. – д.мед.н., проф. Г.М. Драннік); цитологічні – в лабораторії морфології інституту ортопедії (зав. – д.мед.н., проф. А.Т. Бруско); біохімічні – в лабораторії біохімії інституту

оториноларингології АМН України (зав. – д.б.н., проф. К.М. Веремеєнко)*.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційного дослідження доповідались на XXI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, 2003 р.; 59 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених НМУ імені О.О. Богомольця з міжнародною участю, м. Київ, 2005 р.; II (IX) з'їзді Асоціації стоматологів України, м. Київ, 2004 р.; XI Конгресі світової Федерації Українських лікарських товариств, м. Полтава, 2006 р.; науково-практичній конференції «Актуальні питання профілактики захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота», м. Київ, 2007 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них 7 – у фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України і 5 – у матеріалах конференцій і тезах, отримані 3 деклараційні патенти України на винахід.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 205 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 222 найменування. Робота ілюстрована 48 таблицями, 16 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети та завдань дослідження проведено анкетування 658 осіб молодого віку хворих на РПГ, з яких для подальшого обстеження було відібрано 105 осіб віком від 18 до 35 років. Їх обстеження і лікування здійснювали у відділенні захворювань слизової оболонки порожнини рота стоматологічної клініки НМУ. Додаткові обстеження проведені в лабораторії імунології, патоморфології, біохімії Інституту урології, Інституту травматології та ортопедії, Інституту оториноларингології АМН України.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб аналогічного віку, які протягом тривалого часу (більше 10 років) не мали рецидиву герпесу. Комісією з питань біоетики НМУ імені О.О. Богомольця (протокол №12 від 29.09.2006 р.) встановлено, що обстеження, лікування хворих, проведення лабораторних та наукових досліджень в дисертаційній роботі відповідають вимогам чинних норм біоетики. Серед обстежених хворих на РПГ було 77 жінок (73,3%) та 28 (26,7%) чоловіків. Легкий ступінь захворювання діагностовано у 14 осіб (13,3%), середній у 53 (50,5%) і тяжкий у 38 осіб (36,2%).

Аналізуючи клінічний перебіг рецидивного герпесу слизової рота і губ у осіб молодого віку, оцінювали прояви ознак інтоксикації; характер і тривалість температурної реакції; наявність і тривалість регіонарного лімфаденіту; залучення інших анатомічних ділянок; локалізацію, кількість і динаміку елементів уражень; площу висипань; частоту рецидивів на рік; тривалість рецидиву та міжрецидивного періоду; схильність до наростання рецидивів; характер провокуючих факторів; наявність супутніх захворювань внутрішніх органів і систем організму.

Для підтвердження діагнозу використовували цитологічне дослідження (Е.В. Кимеле, 1984); визначали ПЛР з ділянки ураження та ІФА сироватки крові за методикою твердофазного методу ELISA. ПЛР-діагностику проводили за допомогою комплексів «АмпліСенс» (Росія) для ампліфікації ділянок ДНК ВПГ-1 та 2 типів. Секреторний sIgA визначали за G.A. Mancini (1965); вміст лізоциму за Lowry і співавт. (1951). Визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM, IgA проводили за загальноприйнятою методикою простої радіальної імунодифузії в гелі за G.A. Mancini. Рівень сироваткових цитокінів (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10) визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Для визначення концентрації цитокінів використовували методики та набори тест-систем фірм «Immunotech» та «Diacclone» (Франція). Імунофенотипічний профіль клітин вивчали на проточному лазерному цитофлуориметрі FACScan фірми «Becton Dickinson». В дослідженні використовували методики та стандартні панелі моноклональних антитіл, запропоновані виробником («ДАКО», Данія). Збір даних і статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення LISIS-II Ver. I.I. (Becton Dickinson), Win MDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, LA Jolla, CA, USA) і Microsoft Excel з пакету Microsoft Office 2000. Отримані результати оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «Medstat».

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження проводили в три етапи. За результатами I етапу дослідження у всіх 105 хворих вікової групи від 18 до 35 років було встановлено хронічне рецидивування хвороби. Перші клінічні прояви захворювання у більшості (47,62%) хворих виникали у віці 10-12 років, та у віці 6-8 років (39,05%). Тривалість захворювання у 50,48% осіб становила 3-5 років, а у 30,48% – від 5 до 10 років. Характерно, що рецидиви ПГ СОПР і губ найчастіше виникали на тлі загострень загальносоматичних захворювань, особливо захворювань шлунково-кишкового тракту (у 65 осіб, 61,90%). У цих хворих виявлена залежність між ступенем тяжкості перебігу простого герпесу і наявністю загострень супутніх захворювань. Захворювання дихальної системи та ЛОР-органів становили 5,71% і 8,57% відповідно. Сукупна патологія складала 23,81%. Тобто у осіб даної вікової групи визначена зростаюча роль ендогенних чинників хронічних захворювань. Аналіз результатів лабораторних методів дослідження підтвердив етіологічну роль вірусу простого герпесу (ВПГ) у розвитку рецидивів захворювання. Під час рецидиву ДНК ВПГ-1

визначалася в ділянках ураження у всіх обстежених хворих. Рівень специфічних антитіл класів IgG до ВПГ-1 у сироватці крові під час рецидиву у хворих з тяжкою формою був високим і складав $38,01 \pm 0,03$ NU.

Особливістю клінічних проявів РПГ СОПР і губ, за нашими спостереженнями, є одночасне залучення до патологічного процесу кількох (двох і більше) ділянок. У хворих із середнім і тяжким ступенем таке поєднання уражень відмічене відповідно у 20,0% та 30,49%, СОПР – у 13,33% та 5,72% відповідно з обов'язковим залученням червоної кайми губ до 28,57%. Наявні елементи ураження на різних стадіях розвитку. При тяжкому ступені спостерігалось 5 і більше рецидивів на рік. Тривалість рецидивів збільшується до 14 днів і більше, а при перманентному перебігу елементи ураження виникають безперервно.

Дослідження стану місцевого імунітету порожнини рота під час рецидиву та ремісії захворювання виявило, що всі показники значно відрізняються від середніх значень осіб контрольної групи. Найбільш виражені та вірогідні зміни показників sIgA і лізоциму спостерігалися під час рецидиву захворювання.

Середні значення sIgA у хворих під час рецидиву та ремісії РПГ перебували на рівні $0,052 \pm 0,004$ г/л та $0,076 \pm 0,001$ г/л, що достовірно нижче рівня у осіб контрольної групи – $0,151 \pm 0,001$ г/л ($p < 0,001$). Вміст лізоциму у хворих під час рецидиву знаходився в межах $12,05 \pm 0,03$ мг/г білка, що суттєво нижче від показників здорових – $17,05 \pm 0,32$ мг/г білка ($p < 0,005$). Дані значення під час ремісії становили $13,52 \pm 0,05$ мг/г, що також достовірно нижче рівня контрольної групи.

На II-ому етапі досліджень під час рецидиву простого герпесу спостерігається виразне збільшення в крові кількості CD3+, CD8+ і CD19+ лімфоцитів. Певною мірою ці зміни відображають системну активацію гуморальної ланки імунітету, оскільки в крові таких хворих відмічене збільшення чисельності CD19+клітин.

Середнє значення CD3+клітин у обстежених хворих під час рецидиву знаходилося на рівні ($63,5 \pm 2,1\%$), що достовірно вище аналогічних показників практично здорових ($56,4 \pm 2,4\%$) ($p < 0,05$). Під час ремісії визначається незначне зниження цього показника ($60,5 \pm 2,8\%$). Кількісні показники CD4+клітин та CD16+ у хворих під час рецидиву мали знижені показники ($23,4 \pm 0,4\%$) і ($5,26 \pm 0,1\%$) в порівнянні з ремісією захворювання ($32,3 \pm 3,2\%$) і ($6,51 \pm 0,1\%$), а особливо з контрольною групою ($38,4 \pm 1,5\%$ і $9,8 \pm 2,1\%$), ($p < 0,05$). Середній показник CD8+лімфоцитів хворих з рецидивом знаходився на рівні ($29,3 \pm 0,4\%$), що достеменно вище середніх показників осіб контрольної групи ($19,7 \pm 0,9\%$), та вище показників під час ремісії ($20,6 \pm 0,2\%$), ($p < 0,01$).

Значне зниження середніх значень CD4+клітин в період рецидиву і зниження в період ремісії та збільшення кількості CD8+клітин знаходить своє відображення відповідно в зниженні індексу співвідношень (CD4+/CD8+). У хворих на РПГ спостерігалось достовірне збільшення середньої кількості CD19+лімфоцитів під час рецидиву ($28,8 \pm 0,6\%$) і незначне збільшення під час ремісії ($27,1 \pm 0,8\%$), в порівнянні з контрольною групою ($17,2 \pm 0,4\%$), ($p < 0,01$).

Необхідно відзначити, що у хворих на РПГ під час ремісії захворювання рівень CD19+ у крові залишається незмінно високим і ймовірно відображає напруженість і активність синтезу специфічного IgG.

Під час II етапу було проведено дослідження особливостей цитокинового профілю крові у хворих під час рецидиву та ремісії простого герпесу слизової оболонки порожнини рота та губ. Зіставлення змін у крові концентрацій IL-4, IL-10, TNF- α і IFN- γ під час рецидиву і ремісії дозволили виявити їх певні розходження.

Під час рецидиву простого герпесу спостерігається значне (у 2,5 рази) збільшення концентрації цитокинів, що виробляються Th 2 типу (IL-4 – $50,3 \pm 0,8$ pg/ml; IL-10 – $67,2 \pm 2,2$ pg/ml) відносно контрольної групи (відповідно $20,1 \pm 1,7$ pg/ml та $55,1 \pm 3,2$ pg/ml, $p < 0,01$) та зменшення (у 4,0 рази) рівня показників цитокинів, що продукуються Th 1-го типу (IFN- γ до $0,5 \pm 0,2$ pg/ml, TNF- α до $0,3 \pm 0,2$ pg/ml) в сироватці крові хворих в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Враховуючи ключову роль деяких цитокинів в механізмі продукції IgG, було проведено їх визначення в період ремісії захворювання. Виявлено достовірне збільшення концентрації

IFN- γ у 1,2 рази, TNF- α у 1,7 рази та значне збільшення рівня IL-4 (до 25,1 \pm 0,3 pg/ml), IL-10 (56,01 \pm 0,3 pg/ml) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових осіб, але визначається зменшення показників IL-4 у 2,01 рази та IL-10 у 1,2 рази в порівнянні з рецидивом захворювання ($p < 0,05$).

Th1 лімфоцити продукують IFN- γ та TNF- α , активують макрофаги, а Th2 лімфоцити продукують IL-4 та IL-10, якими подається сигнал В-лімфоцитам для початку синтезу IgG. Цитокини, що продукуються Th2 лімфоцитами, стимулюють проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів, а також пригнічують активність Th1 клітин. Проведене дослідження показує, що така модель Th1/Th2 рівноваги зі зрушенням імунної відповіді у бік Th2 типу значною мірою пояснює механізми імунологічних процесів при РПГ. Хворі на РПГ проявляють виражений двофазний тип Th-залежної імунної відповіді. При цьому домінуюча Th2-залежна імунна відповідь проявляє себе в рецидиві захворювання. Враховуючи ці факти, можна більш коректно впливати на стан імунної системи, а відповідно і лікування хворих на РПГ не тільки слизової рота і губ, а і будь-якої локалізації.

Ключовим завданням III етапу дослідження був пошук можливої патогенетично обґрунтованої корекції порушеного цитокінового профілю хворих на РПГ під час рецидиву та ремісії із застосуванням вітчизняних імуотропних препаратів Ербісол та Ербісол-Ультрафарм.

Для вибору оптимального підходу до методу лікування нами були модифіковані клінічний індекс терапевтичної тактики (КІТТ) та клініко-імунологічний індекс етіопатогенетичної терапії (КІЕПТ) (Самгін М.А., Халдін О.А., 2002). ІТТ_м (індекс терапевтичної тактики модифікований) оцінює клінічні складові захворювання та дозволяє розробити підхід до ведення хворого на РПГ:

$$ITT_m = \frac{(a-1) \cdot (3a+2b+c+2d-9,14)}{3,66a-3,62},$$

де:

a – значення по шкалі частоти рецидивів;
 b – значення по шкалі їх тривалості;
 c – значення по шкалі тривалості захворювання;
 d – значення по шкалі схильності до наростання частоти рецидивів.

На основі розрахунку індексу визначають відповідну тактику лікування хворого на РПГ слизової рота і губ. У разі значення 0,5-1,5 необхідне лікування кожного конкретного рецидиву; 1,6-2,0 – погранична ситуація, що потребує додаткової оцінки імунного статусу; від 2,1 і вище – необхідна етіотропна і імунна терапія залежно від значення розробленого нами індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ).

Розрахунок індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ) («Спосіб визначення тактики лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки рота і губ», патент №30851 від 11.03.08) базується на уведенні в формулу значень імунологічних показників у вигляді відповідних шкал, де за одиницю імунологічних показників прийнято значення норми. Враховуючи зміни в імунопатогенезі РПГ, які виникають під час рецидиву та ремісії захворювання, було прийнято за доцільне розрахувати індекси етіопатогенетичної терапії окремо для характеристики продукції цитокінів Th₁ (Т-хелперами 1 типу) – ремісії та Th₂ (Т-хелперами 2 типу) – рецидиву:

$$IEIT_{m1} = \frac{|ITT_m + \sqrt{i^2 + f^2}| \cdot (1-t) + 1}{2},$$

$$IEIT_{m2} = \frac{|ITT_m + \sqrt{n^2 + k^2}| \cdot (1-t) + 1}{2},$$

де

i – значення по шкалі IFN- γ ;
 f – значення по шкалі TNF- α ;
 n – значення по шкалі IL-10;
 k – значення по шкалі IL-4;
 t – значення по шкалі співвідношення функціональної активності CD4+/CD8+ лімфоцитів
 Співвідношення показників ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} визначає спрямування етіопатогенетичної

терапії РПГ СОПР і губ. У разі їх значення від 1,0 до 2,0 необхідна імуномодулювальна терапія (індуктори інтерферону I рівня); від 2,1 до 3,0 – імуномодулювальна терапія (індуктори інтерферону II рівня); від 3,1 до 4,0 – етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди); від 4,1 до 5,0 – етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди + індуктори інтерферону I рівня); від 5,1 до 8,0 – етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди) та імуномодулятори (індуктори інтерферону II рівня); від 8,1 і більше – необхідна імунозамісна терапія з використанням препаратів інтерферону.

Після розрахунків індексів ITT_m та $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ хворі були розподілені на дослідні групи. Згідно їх клінічної картини та імунологічного стану були розроблені наступні диференційовані методи лікування (табл. 1).

Розподіл хворих на РПГ на групи за методами лікування

Метод лікування	ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}	Групи хворих			
			рецидив			ремісія
			1 дослідна група n=30	2 дослідна група n=38	3 дослідна група n=37	n=105
1. Етіотропна терапія (лікування кожного конкретного рецидиву – ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів + місцево аплікації мазі ацикловір)	3,1-4,0	3,1-4,0	+	-	-	-
2. Етіотропна терапія (ацикловір 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів) та імуномодулятор Ербісол по 2 мл в/м протягом 10 днів + місцево аплікації Ербісолу	3,1-4,0	4,1-5,0	-	+	-	-
3. Етіотропна терапія (ацикловир 200 мг 5 разів на добу протягом 5 днів) та імуномодулятор Ербісол-Ультрафарм по 2 мл в/м протягом 10 днів + місцево аплікації Ербісолу-Ультрафарм	3,1-4,0	5,1-8,0	-	-	+	-
4. Імуномодулювальна терапія (Ербісол по 2 мл в/м протягом 10 днів)	1,0-2,0	1,0-2,0	-	-	-	+
5. Імуномодулювальна терапія (Ербісол-Ультрафарм по 2 мл в/м протягом 10 днів)	2,1-3,0	2,1-3,0	-	-	-	+

Основними критеріями оцінки достовірності індексів та вибору методу лікування було тривале спостереження за хворими (не менше одного року) та лабораторне тестування після проведеного курсу лікування та в ремісії. При такому вибіркового підході до методу лікування спостерігався значний клінічний ефект у всіх хворих, чого не спроможні були досягти при призначенні лікування без врахування імунологічних особливостей захворювання. Оскільки хворі на РПГ СОПР і губ потребують постійного диспансерного спостереження, був розроблений індекс прогнозування тривалості ремісії (ІПТР) (патент №30851 від 11.03.08), який визначають за формулою:

$$\text{ПТР} = \frac{\text{ІЕПТ}_{\text{Th2a}} - \text{ІЕПТ}_{\text{Th2n}}}{\text{ІЕПТ}_{\text{Th1a}} - \text{ІЕПТ}_{\text{Th1n}}} \text{ де}$$

ІЕПТ_{Th2a} і ІЕПТ_{Th1a} – до лікування; ІЕПТ_{Th2n} і ІЕПТ_{Th1n} – після лікування.

Формули ІЕПТ_{Th1a} і ІЕПТ_{Th1n} та ІЕПТ_{Th2a} і ІЕПТ_{Th2n} дають можливість прослідкувати баланс продукції цитокінів IFN-γ і TNF-α та протилежних їм супресорних ІL-4 та ІL-10 до та після лікування і визначити, по якому шляху: клітинному чи гуморальному буде спрямована імунна відповідь. Від цього напряду залежить тривалість ремісії і наближення періоду рецидиву. При значенні ПТР від 3,1 до 4,0 і більше диспансерне спостереження проводять 1 раз кожні 3 місяці; від 2,1 до 3,0 – 1 раз у 6 місяців; від 1,6 до 2,0 – 1 раз у 9 місяців; від 0,5 до 1,5 - 1 раз у рік.

Індекси ІЕПТ_{Th1}, ІЕПТ_{Th2} відображають індивідуальні особливості порушень імунної відповіді, дозволяють об'єктивно оцінити тяжкість захворювання на РПГ та диференційовано обрати метод лікування в кожному конкретному випадку. Після проведеного курсу лікування за розробленими схемами, в 1 групі, де використовували Ацикловір тривалість рецидиву практично не змінилась: до лікування – 7,6±0,8 днів, а після лікування – 6,9±1,3 днів. Коефіцієнт ефективності тривалості рецидивів склав 9,2±0,6%. При використанні Ербісолу і Ербісолу-Ультрафарм у комплексній терапії: до лікування рецидив тривав – 9,8±0,1 та 14,01±0,1 днів відповідно, а після лікування – 7,1±0,2 і 8,7±0,3 днів. Тобто в 2 і 3 дослідних групах відмічалось скорочення тривалості рецидиву в 1,4 рази та в 1,6 разів порівняно з тривалістю до лікування (p<0,05). Коефіцієнт ефективності тривалості рецидивів становив 27,6±0,5% та 37,6±0,8% відповідно.

Тривалість ремісії в 1 групі складала 90,1±0,5 днів (4 рецидиви протягом року) і після лікування практично змін не відбулося – 92,2±0,1 днів (4 рецидиви на рік) (p<0,01). Коефіцієнт ефективності тривалості ремісії склав 2,3±0,1%.

В 2 і 3 групах до лікування тривалість ремісії складала 72,2±0,3 днів (5 рецидивів на рік) і 65,5±0,1 днів (рецидив виникав 6 і більше разів на рік), а після лікування відповідно – 122,1±0,5 днів і 185,2±0,2 днів, що продовжило період ремісії в 1,7 та в 2,8 разів (p<0,01). Коефіцієнт ефективності тривалості ремісії становив 69,1±0,3% та 182,7±0,4% відповідно. Це свідчить про високу ефективність розроблених схем лікування РПГ СОПР і губ. Під час курсу медикаментозного лікування відмічалась швидка епітелізація ерозій. Вже після першого курсу лікування в дослідних групах, де використовували Ербісол і Ербісол-Ультрафарм вони епітелізувались у 18 хворих (17,14%) і у 21 хворого (20,00%). Відповідно у 1 групі, де застосовували тільки Ацикловір, явища гіперемії, набряку, болю зменшились тільки у 8 хворих (7,62%). У найбільшій кількості хворих відповідно 3 та 2 групи – у 27 осіб (25,72%) і 16 осіб (15,24%) після 2-3-х днів комплексного лікування починалася епітелізація елементів уражень. Повністю вона завершувалася після 5-6 днів лікування у 25 осіб (23,81%) і 20 осіб (19,08%) відповідно. В 1 групі при лікуванні тільки етіотропним препаратом Ацикловір епітелізація в основному наступала після 7-8 днів у 17 (16,19%) хворих. Це дозволяє стверджувати про досить високу репаративну активність та вагомий вплив на стимуляцію репаративних процесів препаратів групи Ербісолу, а особливо Ербісолу-Ультрафарм з противірусною дією. Після лікування середній вміст загальної кількості CD3+лімфоцитів у обстежених хворих 2 групи знаходився на рівні 55,1±1,5%. Це нижче показників у хворих до проведеного лікування – 61,5±1,2%, та достовірно нижче рівня 1 групи – 57,2±0,9%. Середній показник CD3+клітин у пацієнтів 3 групи становив 54,4±4,2%, що достовірно нижче рівня хворих до лікування – 66,1±4,2% і осіб 2 групи – 55,1±1,5% та може бути порівняний з відповідними показниками контрольної групи (p<0,01).

Кількісні показники CD4+клітин у пацієнтів 2 групи складала 31,9±1,2%, у хворих 3 групи знаходились на рівні 32,1±4,0%. Це достовірно відрізняється від показників хворих до лікування – 24,3±1,7% (p<0,01), та 1-ої групи – 31,9±0,9% (p<0,01). Середній показник CD8+ в периферійній крові хворих РПГ 2 та 3 дослідних груп знаходився на рівні 21,1±1,3% та 22,6±1,5%. Це значно нижче середніх показників хворих до лікування – 27,2±1,1% і 28,4±2,6%

відповідно ($p < 0,01$), та показників 1 групи – $24,2 \pm 1,0\%$ ($p < 0,01$). У 2 групі хворих середні показники CD19+клітин становили $22,2 \pm 1,3\%$, у 3 групі – $21,2 \pm 1,3\%$. Це достовірно відрізняється від 1 групи – $29,1 \pm 0,8\%$ і від показників до лікування $36,1 \pm 1,2\%$ і $37,3 \pm 4,2\%$ відповідно ($p < 0,01$).

Показник CD16+клітин у хворих РПГ 2 групи знаходився на рівні $6,21 \pm 0,1\%$, що достовірно відрізняється від значень хворих до лікування $5,0 \pm 0,2\%$ та контрольної групи – $5,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). У хворих 3 групи показник CD16+клітин становив $6,45 \pm 0,1\%$, що достовірно вище рівня хворих до лікування $4,9 \pm 0,1\%$ та може бути порівняним з хворими 1 групи – $5,5 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$). Середній показник співвідношення (CD4+/CD8+) у хворих 2 та 3 дослідних груп після лікування був достовірно вище рівня цих значень до лікування – $1,0 \pm 0,2\%$ і $0,9 \pm 0,2\%$ відповідно та відрізнявся від середніх значень хворих 1 групи – $1,37 \pm 0,06\%$. Між цими показниками спостерігається достовірна відмінність ($p < 0,05$). Рівень продукції цитокінів клітинами периферійної крові хворих на РПГ після проведеної терапії з використанням препарату Ербісол-Ультрафарм становив для IL-4 $32,1 \pm 0,1$ pg/ml, IL-10 – $58,1 \pm 1,2$ pg/ml, IFN- γ – $1,5 \pm 0,3$ pg/ml і для TNF- α – $0,8 \pm 0,2$ pg/ml відповідно. Дані показники значно вищі ніж у осіб, що отримували тільки етіотропне лікування (група 1): IL-4 – $40,1 \pm 0,8$ pg/ml, IL-10 – $61,0 \pm 0,1$ pg/ml, IFN- γ – $0,6 \pm 0,1$ pg/ml і TNF- α – $0,9 \pm 0,1$ pg/ml та можуть бути порівняні з показниками 2-ої дослідної групи: IL-4 – $31,9 \pm 0,1$ pg/ml, IL-10 – $56,1 \pm 1,1$ pg/ml, IFN- γ – $1,2 \pm 0,2$ pg/ml, TNF- α – $0,7 \pm 0,1$ pg/ml ($p < 0,01$).

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що використання препаратів групи Ербісолу викликає збільшення рівня продукції IFN- γ клітинами периферійної крові й тим самим сприяє зміщенню балансу Th1/Th2 у бік переважаання Th1 відповіді. Клінічно це приводить до пригнічення рецидиву.

Отримані результати показують, що препарати Ербісол проявляють свій ефект, впливаючи на клітини. Цікаво, що ця дія проявляється поза лімфоїдними структурами, де звичайно здійснюється програмування клітини на вироблення певного спектра цитокінів (Th1/Th2 поляризація) в умовах подання антигену. Зважаючи на проявлені позитивні властивості корекції синтезу цитокінів, препарати Ербісолу можуть бути рекомендовані для лікування РПГ.

Значна обтяженість анамнезу, вплив факторів середовища, наявність супутніх хронічних захворювань, а особливо їх часті загострення, тривалий перебіг хвороби складають комплекс негативних чинників, які визначають і підтримують стан вторинного постінфекційного імунодефіциту, спричиняють неадекватність і неповноцінність імунної відповіді на вірусні антигени. Тому в клітинній ланці імунітету імунодефіцит в першу чергу складається за рахунок зменшення Т-лімфоцитів-хелперів і NK-клітин, а значить і порушенням продукції цитокінів, що виробляються Th1 і Th2 типів як під час рецидивів так і під час ремісії. Нашими дослідженнями встановлено наявність різних типів змін в імунній системі як під час рецидиву так і під час ремісії герпесу. На основі клініко-імунологічних досліджень розроблені комплексні схеми етіопатогенетичного лікування з використанням препаратів групи Ербісолу. В результаті індивідуального підбору терапії кожному хворому, вони давали високу ефективність лікування, перш за все вирівнюючи баланс між клітинами Th1 і Th2 типів і регулюючи продукцію цитокінів – IFN- γ , TNF- α та IL-4, IL-10.

Таким чином, імунна відповідь, що відбувалась під час рецидиву по гуморальному типу з високою продукцією IL-4 і IL-10, переключалась на клітинний тип відповіді і збільшувалась кількість клітин Th1 типу і рівень IFN- γ , TNF- α . Такий вплив препаратів групи Ербісолу на ланки імунопатогенезу давав скорочення тривалості рецидиву і подовження періоду ремісії. Тобто стимулюючий ефект препаратів Ербісолу на продукцію IFN- γ пов'язаний із раннім збільшенням синтезу цього цитокіну у хворих під час рецидиву герпесу в 3 рази під дією Ербісолу і в 4 рази – під дією Ербісолу-Ультрафарм, що дає можливість швидко пригнітити рецидив. Препарати Ербісол і Ербісол-Ультрафарм зменшують кількість IL-4 і IL-10 в крові хворих в 1,2 і 1,3 рази відповідно, що подовжує період ремісії. На основі моніторингу основних клінічних і імунологічних показників нами був розроблений алгоритм ведення хворого на РПГ та терміни диспансерного спостереження індивідуально для кожного пацієнта: при значенні індексу ПТР від 3,1 до 4,0 і більше – частота рецидивів

наростає, ремісія триває близько 3-х місяців; від 2,1 до 3,0 балів ремісія триває 6 місяців; від 0,5 до 2,0 – ремісія триває близько року.

Залежно від анамнезу і клінічних даних (частота, тривалість рецидиву, суб'єктивних і об'єктивних симптомів) визначали обсяг лабораторного обстеження. При імунологічному дослідженні проводили моніторинг імунологічних показників, а саме співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій CD4+/CD8+, цитокінів IFN- γ , TNF- α та IL-4, IL-10, за значеннями шкал яких визначають відповідні індекси ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} і призначають етіопатогенетичне лікування для підтримання стійкої ремісії.

Значення індексів в 1 групі, в якій проводилося лікування тільки етіотропним препаратом Ацикловір за схемою свідчить про наближення рецидиву у цих хворих. В першу чергу звертає на себе увагу високе значення індексу ІЕПТ_{Th2}. Це означає, що імунна відповідь іде по гуморальному типу і в сироватці крові переважає продукція супресорних цитокінів IL-4 і IL-10. Значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} знаходиться у тих межах, де потрібне лікування тільки етіотропне і спрямоване на пригнічення кожного конкретного рецидиву. Він виникає 3-4 рази на рік, тобто період ремісії буде коротким. Але потрібно відмітити, що в даній групі не спостерігались тенденції до зростання частоти рецидивів.

У 2 групі після проведеного лікування досягали стійкої ремісії протягом 6 місяців. Після цього відомі показники імунограми змінювались, клітинний тип імунної відповіді переключався на гуморальний, що свідчило про наближення рецидиву. Якщо через 6 місяців індекси ІТТ_m, ІЕПТ_{Th1}, ІЕПТ_{Th2} мали значення $1,9 \pm 0,1$, $1,8 \pm 0,2$, $0,7 \pm 0,1$ відповідно, то лікування призначали тільки імуномодулювальним препаратом Ербісол. Він є індуктором ендogenous IFN- γ , що давало можливість подовжити ремісію до 1 року.

У 3 групі після проведеного лікування стійкої ремісії досягали від 9 місяців до 1 року. Збільшення показників супресорних цитокінів IL-4 і IL-10 свідчить про наближення рецидиву. Тому так важливо вчасно призначати імунокорегувальний препарат з γ -інтерфероніндукувальними властивостями в стадії ремісії, при незначних змінах балансу Th1/Th2, щоб запобігти виникненню наступного рецидиву. Таким чином не має потреби призначати етіотропні препарати, що зменшує медикаментозне навантаження на організм і запобігає виникненню ускладнень. Показники індексів ІТТ, ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} через 1 рік в цій групі були на рівні $2,1 \pm 0,1$, $2,3 \pm 0,2$ і $3,8 \pm 0,5$ відповідно. Це свідчить про наближення рецидиву і потребує підтримувального лікування при ремісії імунотропним препаратом Ербісол-Ультрафарм з вираженими γ -інтерфероніндукувальними властивостями за розробленою схемою («Спосіб лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ», патент №30854 від 11.03.08).

Отже, враховуючи імунопатогенез розвитку захворювання та індивідуальні особливості порушень імунної відповіді під час рецидиву та ремісії, розроблені індекси дають можливість диференційованого вибору методу терапії в кожному конкретному випадку, що підвищує клінічну ефективність лікування хворих на РПГ, дає можливість спрогнозувати тривалість ремісії, а відповідно розробити схеми диспансерного спостереження на основі моніторингу основних клінічних і імунологічних показників.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена актуальна задача сучасної стоматології – підвищення ефективності лікування рецидивної герпетичної інфекції слизової оболонки порожнини рота та губ у осіб молодого віку на основі вивчення у них показників загального та місцевого імунітету, обґрунтування й розробки патогенетично-спрямованої терапії та профілактики.

1. Особливостями клінічного перебігу РПГ у осіб молодого віку є значна вираженість загальних симптомів захворювання (больового, інтоксикації, астено-невротичного); залучення до патологічного процесу кількох ділянок слизової рота та губ (71,43%); поява нових елементів ураження у ході рецидиву з формуванням згрупованих чи багатокамерних пухирців із серозним та серозно-геморагічним вмістом, ерозій із поліциклічними обрисами та невідповідність клінічних проявів (у 68,6% хворих) стану системного імунітету, а відтак за клінічними проявами не можна встановити тяжкість перебігу рецидивного герпесу чи визначити необхідну лікувальну тактику.

2. Під час рецидиву захворювання на РПГ спостерігаються зміни в усіх ланках системного імунітету: зменшення в периферійній крові CD4+лімфоцитів у 1,7 рази, NK-клітин у 1,8 рази, та збільшення CD8+лімфоцитів в 1,3 рази, CD19+лімфоцитів у 1,6 рази; зниження sIgA у 2 рази та лізоциму у 1,4 рази. Для ремісії захворювання характерне підвищення кількості CD4+лімфоцитів у 1,4 рази, NK-клітин в 1,6 рази, та зниження кількості CD8+лімфоцитів у 1,2 рази, CD19+лімфоцитів у 0,9 рази, збільшення показників sIgA в 1,9 рази та лізоциму в 1,3 рази порівняно з контрольною групою.

3. Рецидив простого герпесу супроводжується збільшенням у крові рівня концентрації цитокінів Th2 профілю IL-4 у 2,5 рази, IL-10 у 1,2 рази і зниженням рівня концентрації цитокінів Th1 профілю INF- γ у 4,6 рази і TNF- α у 4,0 рази порівняно з контрольною групою. Для періоду ремісії характерне підвищення в крові показників рівня концентрації цитокінів INF- γ у 1,2 рази та TNF- α у 1,7 рази порівняно з контрольною групою, що потребує відповідної корекції під час лікування.

4. Застосування для лікування хворих на РПГ під час рецидиву захворювання препаратів Ербісол та Ербісол-Ультрафарм показало їх високу ефективність. Це підтверджено вирівнюванням дисбалансу між Th1 і Th2 типу: збільшенням рівня INF- γ у 3 рази та в 4 рази в периферійній крові хворих та зменшенням рівня IL-4 у 1,2 рази і 1,3 рази і IL-10 у 1,2 рази і 1,3 рази відповідно в групах хворих.

5. Застосування препарату Ербісол-Ультрафарм порівняно з Ербісолом підвищує протирецидивну ефективність комплексного лікування хворих на рецидивний герпес слизової оболонки порожнини рота і губ у 2,8 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При аналізі даних анамнезу, для підвищення ефективності лікування, необхідно звертати увагу на фактори ризику виникнення рецидиву захворювання, а саме наявність загострення хронічних хвороб травного тракту, часті застудні захворювання, переохолодження, стреси тощо. Необхідно враховувати особливості клінічного перебігу РПГ: порушення загального стану, формування больового синдрому, інтоксикацію, астено-невротичний синдром.
2. Для встановлення точного діагнозу захворювання необхідно використовувати цитологічне дослідження матеріалу з поверхні елементів уражень для визначення наявності характерних клітин герпетичної інфекції. Діагноз доповнює визначення за допомогою ПЛР ДНК ВПГ з поверхні елементів уражень хворих. Імуноферментний метод рекомендовано застосовувати для визначення рецидиву чи первинного прояву захворювання: при рецидиві простого герпесу спостерігається наростання титрів специфічних антитіл класу IgG протягом 2-х тижнів.
3. Рекомендовано проводити диференційний підхід до етіопатогенетичної терапії на основі визначення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2}, що дає можливість проводити лікування в рецидиві і ремісії захворювання.
4. Для нормалізації стану імунної системи під час рецидиву та ремісії захворювання до схем лікування доцільно включати імуномодулятори з інтерфероніндукувальною дією, наприклад, Ербісол та Ербісол-Ультрафарм. Для підтримання стабільності захисних механізмів організму в період ремісії проводити загартовування організму. Вибір препаратів та тривалість їх застосування необхідно визначати разом з імунологом, гастроентерологом залежно від наявності супутньої патології.
5. Під час диспансерного спостереження необхідно проводити моніторинг клінічних та імунологічних показників, у разі необхідності проводити консультування у лікарів суміжних спеціальностей. У групі хворих з частими рецидивами і тяжким перебігом захворювання доцільно, визначивши тривалість періоду ремісії, розпочинати лікування у кінці періоду ремісії, не чекаючи виникнення рецидиву захворювання, а при необхідності у них стоматологічного втручання проводити профілактичну протирецидивну терапію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Регурецька Р.А. Особливості обстеження хворих рецидивуючим простим герпесом слизової оболонки порожнини рота для прогнозування його важких форм / Р.А. Регурецька // Науковий вісник НМУ. – 2006. – №1. – С. 109-111.
2. Регурецька Р.А. Особливості збору анамнестичних даних у хворих на рецидивуючий простий герпес губ і слизової оболонки порожнини рота для профілактики його ускладнень / Р.А. Регурецька // – Современная стоматология. – 2006. – №1. – С. 82-84.
3. Борисенко А.В. Вплив препарату «Ербісол» на показники імунологічної реактивності у хворих рецидивуючим простим герпесом СОПР і губ / А.В. Борисенко, Р.А. Регурецька // Науковий вісник НМУ. – 2006. – №2. – С. 115-118. *(Автор підготувала матеріал для імунологічних досліджень, провела статистичну обробку отриманих результатів, зробила висновки)*.
4. Борисенко А.В. Клініко-імунологічні особливості перебігу рецидивуючого простого герпесу СОПР і губ у осіб молодого віку / А.В. Борисенко, Р.А. Регурецька // Современная стоматология. – 2006. – №3. – С. 84-86. *(Автором проведений аналіз використаної літератури, підготовлена стаття до друку, представлені власні результати)*.
5. Борисенко А.В. Значення збору розширеного анамнезу у хворих рецидивуючим простим герпесом СОПР і губ для попередження розвитку його ускладнень / А.В. Борисенко, Р.А. Регурецька // Зб. тез XI Конгресу світової Федерації Українських лікарських товариств. – 2006. – С. 164-165.
6. Регурецькая Р.А. Лечение герпеса у больных с иммунодефицитом / Р.А. Регурецькая, А.И. Жданович // Актуальні проблеми сучасної стоматології: тези XXI науково-практичної конференції студентів і молодих вчених НМУ імені О.О. Богомольця. – 2003. – С. 44-45.
7. Регурецька Р.А. Застосування противірусного препарату «Вальтрекс» у комплексному лікуванні простого герпесу СОПР і губ / Р.А. Регурецька, Н.М. Ткачук, І.О. Жданович // Матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України. – 2004. – С. 311-312.
8. Регурецька Р.А. Комплексне лікування рецидивуючого простого герпесу СОПР і губ / Р.А. Регурецька // Актуальні проблеми сучасної медицини: зб. тез 59 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених НМУ імені О.О. Богомольця з міжнародною участю. – 2005. – С. 184.
9. Борисенко А.В. Дванадцятирічний досвід застосування вітчизняного препарату Ербісолу в стоматології / А.В. Борисенко, Н.А. Дзедман, В.Г. Жирова, О.І. Васильченко, Р.А. Регурецька // Науковий вісник НМУ. – 2006. – №4. – С. 232-237. *(Автором проведена підготовка досліджуваного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*.
10. Борисенко А.В. Стан імунної системи та його корекція при рецидивуючому простому герпесі слизової оболонки порожнини рота та губ / А.В. Борисенко, Р.А. Регурецька, Л.М. Панченко, О.Р. Соколовська // Науково-практична конференція «Стоматологічне здоров'я – дітям України». Науковий вісник НМУ. – 2007. – С. 46-48. *(Автором проведена підготовка досліджуваного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*.
11. Борисенко А.В. Використання препарату «Ербісол-Ультрафарм» у комплексному лікуванні хворих на рецидивуючий простий герпес слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і губ / А.В. Борисенко, Р.А. Регурецька, Т.М. Кананович // Науково-практична конференція «Актуальні питання профілактики захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота». – 2007. – С. 111-112.
12. Регурецька Р.А. Диференційна оцінка стану хворих на рецидивний простий герпес слизової оболонки порожнини рота і губ / Р.А. Регурецька, А.В. Борисенко // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2008. – №1. – С. 198-201. *(Автором проведена підготовка досліджуваного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*.
13. Пат. №19010 Україна, МПК⁷ А 61 Р 31/22, А 61 К 35/48. Спосіб лікування рецидивуючого простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ / А.В. Борисенко, Р.А. Регурецька. № u200607924; заявл. 14.07.06; опубл. 15.11.06, Бюл. №11. *(Автором особисто проведено літературний огляд по тематиці, визначальною є участь в розробці, опису винаходу, та оформленні до друку)*.

14. Пат. №30854, Україна, МПК⁷ А 61 Р 37/00. Спосіб лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки рота і губ / Р.А. Регурецька. № u200713579; заявл. 05.12.07; опубл. 11.03.08, Офіційний бюлетень «Промислова власність» МОЗ України, Державний департамент інтелектуальної власності.

15. Пат. №30851, Україна, МПК⁷ G 01 N 33/50. Спосіб визначення тактики лікування рецидивного простого герпесу слизової рота і губ / Р.А. Регурецька. № u200713574; заявл. 05.12.07; опубл. 11.03.08, Офіційний бюлетень «Промислова власність» МОЗ України, Державний департамент інтелектуальної власності.

АНОТАЦІЯ

Регурецька Р.А. Особливості клінічного перебігу та лікування простого герпесу слизової оболонки порожнини рота та губ у осіб молодого віку. – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2008.

Робота присвячена питанню підвищення ефективності лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ шляхом диференційної клініко-імунологічної оцінки ступеня тяжкості стану хворих. Встановлені індивідуальні особливості порушень імунної відповіді під час рецидиву і ремісії захворювання та розроблені індекси ІЕПТ_{ТН1}, ІЕПТ_{ТН2} дають можливість диференційованого вибору методу терапії в кожному конкретному випадку, прогнозування тривалості ремісії, а відповідно і схем диспансерного спостереження на основі моніторингу основних клінічних і імунологічних показників.

Розроблений алгоритм діагностики, лікування та диспансерного спостереження підвищує ефективність лікування, покращує працездатність та зменшує кількість ускладнень у хворих на рецидивний простий герпес слизової рота і губ.

Ключові слова: рецидивний простий герпес слизової оболонки порожнини рота і губ, лікування.

АННОТАЦИЯ

Регурецкая Р.А. Особенности клинического течения и лечения простого герпеса слизистой оболочки полости рта и губ у лиц молодого возраста. – Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2008.

Работа посвящена вопросу повышения эффективности лечения рецидивирующего простого герпеса СОПР и губ у лиц молодого возраста методом дифференцированной клинико-иммунологической оценки степени тяжести заболевания и последующей медикаментозной коррекции. Определены индивидуальные особенности изменений иммунного ответа во время рецидива и ремиссии заболевания и разработаны индексы ИЭПТ_{Th1}, ИЭПТ_{Th2}, которые дают возможность дифференцированного выбора метода терапии в каждом конкретном случае и способствуют удерживанию баланса между Th1 и Th2 хелперами, что сопровождается сокращением длительности рецидивов и уменьшению частоты их возникновения и удлинению периода ремиссии.

Изменения показателей ИЭПТ_{Th1} ближе к нижней границе значений свидетельствует о низком уровне продукции IFN- γ и функции Th1, а ИЭПТ_{Th2}, ближе к верхней границе значений свидетельствует о преимуществе продукции IL-4 и функции Th2. В зависимости от воздействия на баланс между Th1 и Th2-хелперами можно влиять на течение заболевания, переключая гуморальный иммунный ответ на клеточный и таким образом переводить рецидив заболевания в ремиссию.

На основании мониторинга основных клинических и иммунологических показателей разработан алгоритм ведения больного рецидивирующим простым герпесом и сроки диспансерного наблюдения, индивидуально для каждого пациента по индексу ИПДР: при значении индекса ИПДР от 3,1 до 4,0 и больше – частота рецидивов нарастает, ремиссия длится около трех месяцев; от 2,1 до 3,0 баллов ремиссия длится 6 месяцев; от 0,5 до 2,0 баллов – ремиссия длится около года.

Разработанный алгоритм диагностики, лечения и диспансерного наблюдения дает возможность повысить эффективность лечения, улучшить работоспособность и уменьшить количество осложнений у больных рецидивирующим простым герпесом слизистой оболочки полости рта и губ.

Ключевые слова: рецидивирующий простой герпес слизистой оболочки полости рта и губ, лечение.

ANNOTATION

Reguretska R.A. The particularities of clinical course and treatment of the recurrent herpetic infections of the oral mucosa and lips in the young patients. – Manuscript. Dissertation to apply for scientific degree the candidate of medical science in speciality 14.01.22 – Stomatology. – National medical university named A.A. Bogomoletz, Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2008.

The dissertation is devoted to the question of increasing the effectiveness of the treatment of recurrent herpetic infections of the oral mucosa and lips in the young patients by means of estimation clinical-immunological features severity of the young patients with recurrent herpetic infections. There were established individual particularities of immunological disorders during recurrence and remission of disease, there were elaborated indexes $IEPT_{Th1}$, $IEPT_{Th2}$ which are given opportunity for differential choosing of methods of treatment in every individual cases, prognosticate duration of remission and schemes of clinical observation which based on monitoring clinical and immunological features.

There were elaborated the algorithm of diagnostic, treatment and clinical observation which increasing the effectiveness of treatment, improving capacity for work and decrease the number of complications in patients with recurrent herpetic infections of the oral mucosa and lips.

Key words: recurrent herpetic infections of the oral mucosa and lips, treatment.

Перелік умовних позначень

ВПГ	– вірус простого герпесу
ГІ	– герпетична інфекція
РПГ	– рецидивний простий герпес
СОПР	– слизова оболонка порожнини рота
CD	– кластери диференціювання
IFN- γ	– інтерферон- γ
Ig	– імуноглобулін
IL	– інтерлейкін
Th	– Т-хелпери
TNF- α	– фактор некрозу пухлин- α

* Автор висловлює щирі подяки вищеназваним фахівцям та співробітникам лабораторій за надану консультативну та практичну допомогу при виконанні фрагментів роботи.