

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

РЕГУРЕЦЬКА РАЇСА АНАТОЛІВНА

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК- професор,
д.мед.н.,зав.каф.терапевтичної стоматології
НМУ імені О.О.Богомольця -
А.В.БОРИСЕНКО

Київ – 2008

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	12
1.1. Сучасні уявлення про патогенез та клінічний перебіг рецидивного простого герпесу слизової рота і губ	12
1.2. Діагностика герпетичної інфекції	23
1.3. Основні сучасні засоби лікування рецидивного простого герпесу (характеристика деяких сучасних етіотропних та патогенетичних засобів лікування)	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	54
2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень	54
2.2. Клініко-лабораторні методи досліджень	59
2.3. Методи дослідження імунного статусу хворих на рецидивний простий герпес	62
2.3.1. Методи визначення місцевої резистентності слизової рота	62
2.3.2. Методи дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету	63
2.3.3. Методи оцінки ефективності лікування	66
2.4. Статистична обробка отриманих результатів	67
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ ПРОСТИЙ ГЕРПЕС СОПР І ГУБ	69
3.1. Клінічний перебіг рецидивного простого герпесу слизової рота і губ у осіб молодого віку	69
3.2. Стан імунної системи у хворих на рецидивний простий герпес	92
3.2.1. Особливості гуморального імунітету у пацієнтів молодого віку з рецидивним простим герпесом СОПР і губ	92

3.2.2.	Особливості клітинного імунітету у пацієнтів молодого віку з рецидивним простим герпесом СОПР і губ	96
3.2.3.	Показники гуморального і клітинного імунітету у хворих на рецидивний простий герпес при супутній загально-соматичній патології	100
3.3.	Цитокиновий профіль периферійної крові хворих на рецидивний простий герпес	106
3.4.	Особливості місцевого імунітету у хворих на РПГ	109
3.5.	Клініко-імунологічні паралелі в лікуванні рецидивного простого герпесу у осіб молодого віку	115
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОГО ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ СЛИЗОВОЇ РОТА І ГУБ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ		125
4.1.	Клінічна ефективність лікування	125
4.2.	Імунний статус хворих на рецидивний простий герпес після проведеного лікування	149
4.2.1.	Стан клітинної ланки імунітету	149
4.2.2.	Стан гуморальної ланки імунітету	151
4.2.3.	Стан цитокинового фону периферійної крові хворих	153
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		162
ВИСНОВКИ		174
ДОДАТКИ		176
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ВПГ** – вірус простого герпесу
- ГІ** – герпетична інфекція
- ІЕПТ** – індекс етіопатогенетичної терапії
- ІШТР** – індекс прогнозування тривалості ремісії
- ІТТ** – індекс терапевтичної тактики
- ІФА** – імуноферментний аналіз
- ПЛР** – полімеразна ланцюгова реакція
- РПГ** – рецидивний простий герпес
- СОПР** – слизова оболонка порожнини рота
- ШКТ** – шлунково-кишковий тракт
- CD** – кластери диференціації клітин
- IFN** – інтерферони
- Ig** – імуноглобуліни
- IL** – інтерлейкіни
- NK** – натуральні кілери
- Th** – Т-хелпери
- TNF** – фактор некрозу пухлин

ВСТУП

Актуальність теми

В наш час вірусами простого герпесу інфіковано 90-95% населення планети. За даними ВООЗ, смертність, що обумовлена вірусами простого герпесу, займає друге місце після смертності від грипу [43,44]. У зв'язку з відсутністю в нашій країні обов'язкової реєстрації захворюваності герпетичною інфекцією істинна кількість хворих не відома. Вважають, що на території СНД різними формами герпетичної інфекції щорічно вражається декілька мільйонів чоловік, переважно молодого віку. Віруси простого герпесу викликають різноманітні ураження шкіри, червоної облямівки губ і слизової оболонки порожнини рота. Виникають також ураження нервової системи: енцефаліти, менінгіти, мієліти, полінейропатії. Вони часто виступають як ускладнення, тобто герпетична інфекція при певних умовах має тенденцію до генералізації процесу [30,33,35,37,73]. Герпес-віруси є маркерами імунodefіцитних станів, а також являються кофактором активації і прогресування ВІЛ-інфекції та СНІДу [37,45,46,49,57,62].

Збудником герпетичної інфекції щелепно-лищевої ділянки є вірус простого герпесу (ВПГ). Виділяють два серотипи вірусу – ВПГ-1 та ВПГ-2. Раніше вважали, що ураження щелепно-лищевої ділянки викликає тільки ВПГ-1. Зараз показано, що ураження цієї області в однаковій мірі викликають як ВПГ-1 так і ВПГ-2, а також їх поєднання [57,63,64].

Все це говорить про важливу медико-соціальну проблему герпетичної інфекції та зростання відповідальності лікаря-стоматолога за ранню діагностику та своєчасне раціональне лікування цього контингенту хворих.

Віруси простого герпесу інфікують людину повітряно-крапельним шляхом (можливе інфікування під час епідемії грипу), статевим,

кровоконтактним, черезплацентарним шляхами. ВПГ знаходиться в слині, слізній рідині, крові, сечі, лікворі [8,11,23,92].

Віруси герпесу уражують еритроцити, тромбоцити, лейкоцити, макрофаги. Вони можуть тривалий час персистувати в організмі, формуючи нестерильний імунітет [29,30,95,144]. При простому герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях з персистенцією вірусу, розвиваються імунодефіцитні стани. Вони обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи та її нездатністю елімінувати вірус із організму.

Порушення в імунному гомеостазі виявляють у фазі рецидиву і ремісії захворювання. Цим самим пояснюють розвиток довготривалої персистенції ВПГ в організмі з устанавленням рецидивного перебігу хвороби. Тобто перебіг захворювання та виникнення рецидивів знаходяться під контролем імунної системи. Стан імунного дефіциту призводить до збільшення частоти та подовження тривалості симптомів рецидиву захворювання [147,148,150]. Все це потрібно враховувати при лікуванні хворих на герпес не тільки слизової рота і губ, а й будь-якої іншої локалізації.

В усьому світі не вирішеною залишається проблема індивідуальної і популяційної профілактики захворювання. Універсальний і гарантований метод контролю за герпес-вірусними інфекціями поки ще не розроблений. Імуномодуляція і вакцинотерапія ще дуже не досконалі і не дають необхідної ефективності. Хіміотерапевтичні препарати, при всіх їх позитивах, не гарантують 100% ефекту при герпетичній інфекції будь-якої локалізації, не запобігають рецидивам латентної інфекції і виникненню нових герпес-вірусних інфекцій.

Враховуючи такий стан даної проблеми дослідники розробляють різні, більш ефективні схеми лікування герпетичної інфекції слизової рота й губ. Для місцевого лікування широко використовують різні противірусні мазі: 1%, 2% оксолінова, 0,5%, 1% теброфенова, 0,5% флореналева, 1% бонафтонова, 5% мазь ацикловіру тощо. Водночас комплексному підходу до вирішення цієї проблеми не надавалось належної уваги. Не впроваджувалися підходи до

вибору лікувальних засобів на основі вивчення стану імунної системи хворого на рецидивний герпес слизової рота і губ. Звідси витікає, що сучасний підхід до лікування рецидивної герпетичної інфекції в стоматології повинен базуватись, в першу чергу, на здобутках вірусології та імунології. Тому розробка на цій основі нових підходів лікування герпетичних уражень слизової рота і губ з використанням препаратів, що впливають і на імунну систему, є актуальною для практичної та теоретичної стоматології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології НМУ імені О.О.Богомольця «Особливості клініки початкового карієсу та захворювань парадонта у осіб молодого віку, сучасні методи їх профілактики та лікування» УДК: 616.314.17:616.314.-002.4-036.4-36.22-07.08. Номер державної реєстрації 0104.U000449 шифр теми ІН.30.00.0033.97.

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження є підвищення ефективності комплексного лікування рецидивної герпетичної інфекції слизової оболонки порожнини рота та губ у пацієнтів молодого віку на основі вивчення показників загального та місцевого імунітету, обґрунтування й розробки патогенетично спрямованої терапії та профілактики захворювання.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу рецидивної герпетичної інфекції слизової оболонки порожнини рота і губ в осіб молодого віку.
2. Визначити стан загального та місцевого імунітету у хворих на рецидивний герпес слизової рота і губ під час рецидиву та ремісії.
3. З'ясувати особливості цитокінового профілю периферійної крові хворих на рецидивний герпес слизової рота 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 рецидивного простого герпесу слизової рота і губ з використанням препаратів Ербісол та Ербісол-Ультрафарм та розробити практичні рекомендації щодо впровадження їх у клінічну практику.

Об'єкт дослідження – особи молодого віку хворі на рецидивний простий герпес слизової рота і губ.

Предмет дослідження – клінічний перебіг рецидивної герпетичної інфекції слизової оболонки рота і губ; стан імунної системи; ефективність розроблених схем лікування рецидивного простого герпесу слизової рота і губ з використанням препаратів Ербісолу та Ербісолу-Ультрафарм.

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

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведене диференціальне визначення імунного стану (показників системного імунітету та їх інтеграції з місцевим імунітетом) у осіб молодого віку хворих на рецидивний простий герпес слизової рота і губ. Встановлені зміни імунного статусу організму, які визначають характер перебігу та ступінь тяжкості захворювання у осіб молодого віку.

На цій основі розроблені варіанти індексів ІТТ та ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2}, ПТР, які відображають індивідуальні особливості порушень імунної відповіді та прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету. Розроблені варіанти індексів дозволяють об'єктивно оцінити тяжкість захворювання на рецидивний простий герпес та дають можливість диференційованого вибору методу лікування в період рецидиву і ремісії та строків диспансерного спостереження.

Визначені імунні показники, які характерні для рецидиву та ремісії рецидивного простого герпесу слизової рота і губ. Визначені дані, які характеризують позитивну динаміку перебігу рецидивного простого герпесу при застосуванні різних методів лікування.

Розроблені варіанти комплексних методів лікування рецидивного простого герпесу із застосуванням препаратів із імуномодулювальною дією, що дозволило підвищити клінічну ефективність терапії, продовжити міжрецидивні проміжки та скоротити тривалість рецидивів.

Пріоритетність дисертаційних досліджень підтверджена трьома деклараційними патентами України на винахід: «Спосіб лікування рецидивуючого простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ», №19010 від 15.11.2006р.; «Спосіб визначення тактики лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки рота і губ» №30851 від 11.03.2008р.; «Спосіб лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ» №30854 від 11.03.2008р.

Практичне значення одержаних результатів

На основі отриманих результатів дослідження розроблені та впроваджені у клінічну практику нові комплексні методи лікування рецидивного простого герпесу слизової рота і губ із застосуванням препаратів вітчизняного виробництва з імуномодулювальними властивостями Ербісолу та Ербісолу-Ультрафарм. Впроваджені схеми лікування забезпечують більш легкий клінічний перебіг захворювання, зменшують частоту рецидивів, підвищують імунну реактивність організму, покращують працездатність та знижують психоемоційне напруження, а також дозволяють зменшити витрати на лікування за рахунок використання меншої кількості лікарських засобів.

Простота та доступність запропонованих схем лікування дозволяє широко використовувати їх у практичній діяльності лікарів-стоматологів.

Схеми лікування з використанням Ербісолу та Ербісолу-Ультрафарм запроваджені в клінічну практику відділення захворювань слизової оболонки порожнини рота стоматологічної клініки Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

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.

Експертний висновок комісії з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця.

Згідно з наданими на розгляд Комісії матеріалами, дослідження проводилося у 2003-2006р.р., у матеріалах є «Форма проінформованої згоди», клінічне дослідження «Особливості клінічного перебігу та лікування простого герпесу слизової оболонки порожнини рота та губ у осіб молодого віку» не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих етичних норм та стандартів щодо проведення клінічних досліджень. Виходячи з вищевказаного, Комісія з питань етики НМУ ім.О.О.Богомольця зробила висновок: не заперечувати щодо подання матеріалів дисертації Регурецької Р.А. до захисту. Протокол засідання №12 від 29.09.2006 р.

Особистий внесок здобувача

Автором, разом з науковим керівником д.м.н., проф. Борисенко А.В. обраний і обґрунтований напрямок роботи, сформульована мета і завдання, визначений об'єм наукового дослідження і сформульовані висновки роботи. Дисертантом на підставі аналізу вітчизняної та іноземної літератури за обраною темою та результатів власних досліджень 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.

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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про патогенез та клінічний перебіг рецидивного простого герпесу слизової рота і губ

В останні роки в структурі інфекційних захворювань людини все більшого значення набувають герпесвіруси, що входять до родини Herpesviridae [8,35,63,112,148].

До недавнього часу налічували п'ять найважливіших збудників герпесвірусної інфекції (ГВІ) людини. Це представники родини Herpesviridae і віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів (ВПГ-1 і ВПГ-2), вірус вітряної віспи – оперізувального лишая (ВВГЗ), вірус Епштейн-Барра (ВЕБ) та цитомегаловірус (ЦМВ).

У середині 80-х років, завдяки розробці методів культивування крові *in vitro*, стало можливим виділення нових герпесвірусів людини – вірусу герпесу людини 6-го типу (ВГЛ-6), вірусу герпесу людини 7-го типу (ВГЛ-7) та вірусу герпесу людини 8-го типу (ВГЛ-8) [17,74,89,170].

Багато вчених вважають ГВІ «чумою XXI століття». За сучасними оцінками, кількість хворих на ГВІ зросла більш ніж на 10% [8,57,89,92,137]. У США ГВІ має характер епідемії, оскільки орієнтовно налічується близько півмільйона випадків його виникнення на рік [198,200,2003,219,222]. В країнах Західної Європи ГВІ також вважають захворюваннями з епідемічним характером розповсюдження, а в Росії її відносять до «маловідомих епідемій»

[35,37]. Даних про рівень захворюваності на вірус простого герпесу в Україні, нажаль, і до теперішнього часу немає. За даними ВООЗ, смертність від ГВІ, особливо при тяжких захворюваннях з ураженням центральної нервової системи, посідає друге місце після грипу [43,128,129].

Віруси простого герпесу (ВПГ) це ДНК вмісні віруси з діаметром віріону 160-200 нм. В структурі віріону розрізняють зовнішню глікопротеїнову оболонку, що містить, за сучасними даними, 11 вірусспецифічних глікопротеїдів [22,75,84]. Серцевина віріона представлена ікосаедричним капсидом з 162 білковими капсомерами діаметром 100-110 нм [92,154,162]. Геном вірусів представлений лінійною двонитчастою ДНК з молекулярною масою $80-150 \times 10^9$ Д. Білки герпесвірусів представлені модифікованими поліпептидами, більшість з яких входять до складу зовнішньої оболонки. На своїй оболонці герпесвіруси мають рецептори, завдяки чому приєднуються до тканин екзо- та ендодермального походження (уражують шкіру, слизові оболонки, ЦНС, ендотелій судин, тощо).

Штами вірусу простого герпесу розділяють на два типи. Традиційно вважається, що 1 тип (ВПГ-1) викликає ураження центральної і периферичної нервової системи, шкіри, очей, легень, печінки. 2-й тип (ВПГ-2) викликає ураження уrogenітальних шляхів [8,86,136]. Однак останніми роками в багатьох Європейських країнах та США відмічена тенденція до зрівняння етіологічної ролі ВПГ-1 і ВПГ-2 при усіх локалізаціях захворювання [45,49]. Не виключається і можливість змішаної форми ВПГ-інфекції.

ВПГ термолабільний, при нагріванні до $50-52^\circ\text{C}$ він інактивується через 30 хвилин. Під дією ультрафіолетових і рентгенівських променів вірус гине. ВПГ чутливий до дії етилового спирту, протеолітичних ферментів, фосфатази та органічних розчинників. При температурі від -20°C до -70°C вірус зберігає життєздатність роками або десятиліттями. Він стійкий до повторного заморожування і відтаювання, дії ультразвуку та може роками зберігатися в висушеному стані [95,144].

Важливими патогенетичними особливостями герпесвірусів (ВПГ-1 і ВПГ-2) є їхня здатність до латенції і персистенції. За сучасними уявленнями, латенція – це довічне збереження вірусу в неактивній, морфологічно та імунно-хімічно видозміненій формі в паравертебральних сенсорних гангліях та гангліях черепно-мозкових нервів, що іннервують первинні місця розвитку інфекційного процесу [11,25,30,63,162].

Важливою особливістю герпесвірусів є їх здатність після первинного інфікування, зазвичай в дитячому віці, персистувати в організмі протягом всього життя та періодично реактивуватися під впливом різних екзогенних та ендогенних провокуючих факторів [78,140,141].

Факторами, що сприяють реактивації латентних вірусів, є стрес, фізичне та психічне перевантаження, втома, імунодефіцитні стани, застосування імунодепресантів, перегрівання, переохолодження, надмірне УФ-опромінення, стоматологічні втручання, вживання алкоголю, наркотиків та ін.

Механізми встановлення герпесвірусної латенції і реактивації дотепер цілком не встановлені і є предметом дискусії [8,11,63,162].

Герпесвіруси є цитолітичними патогенами і викликають руйнування більшості клітин, які вони інфікують. Однак, після первинної інфекції, герпесвіруси експресують поки ще не всі виявлені фактори латенції. Вони обмежують виробку вірусних генів і забезпечують можливість клітинного маскування вірусу для виживання або встановлення рівноваги між вірусом та організмом. Відповідно до сучасної концепції, для встановлення, підтримки і реактивації вірусу з латентного стану важлива роль належить трьом факторам, що зумовлюють особливості патогенезу ГВІ: вірусним, клітинним та реакції імунної системи [46,70,144].

Встановлено, що баланс між латентним станом і експресію вірусного геному існує при кількості копій $\approx 10-100$ ДНК геномів на клітину сенсорного нейрона, що вкриває латентний вірус [81,82].

Вірусні і клітинні фактори можуть викликати збільшення вірусних ДНК копій. Коли досягається критична кількість копій ДНК, починається

вірусна реплікація. Цим можна пояснити факт відсутності рецидивів у деяких інфікованих осіб, у яких кількість копій ДНК не досягає критичного рівня, необхідного для ВПГ-реплікації.

Імунна система організму людини відіграє важливу роль у запобіганні дисемінації вірусу після його реактивації. В більшості випадків тільки при зниженні функціональної активності імунної системи організму спостерігаються клінічні прояви захворювання.

Відомо, що у імунокомпрометованих осіб ВПГ-інфекція протікає більш важко із частими рецидивами. Основна роль у імунній відповіді на ВПГ-інфекцію приділяється кілерним клітинам, що реалізують антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність – АДСС (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Крім цього, кодовані протеїни вірусу представляються за допомогою головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex) (МНС), результатом чого є лізис інфікованої клітини (CD8+ цитотоксичним Т-лімфоцитам (CLTs – cytotoxic lymphocytes), [45,46,119].

Таким чином, встановлення механізмів латенції показує, що вона необхідна для персистенції герпесвірусів. Дослідження молекулярних основ латенції підтверджує, що це не є стан спокою, а надзвичайно динамічний стан. У нього утягується комплекс герпесвірусних і клітинних факторів, а також імунна система людини.

Реактивація латентного вірусу повинна бути контрольованою шляхом застосування дієвих методів терапії. У майбутньому певне значення має надаватися використанню більш специфічних вакцин для недопущення виходу герпесвірусів із латентного стану [6,7].

Рецидиви ВПГ-інфекції можуть зустрічатися і на фоні високих рівнів циркулюючих антивірусних антитіл. Це можна пояснити тим, що віруси герпесу, поширюючись по нервовим волокнам, уникають контакту з антитілами. Виявлення різних факторів, що сприяють активації репродукції вірусів і можливість протікання захворювання на фоні навіть високих титрів антитіл, є вкрай важливим для розробки засобів профілактики ГВІ. У випадку

її виникнення – важливим є коректне ведення хворих в залежності від форми і тяжкості клінічних проявів [63,64,109,110].

ВПГ-1 і ВПГ-2 відносяться до збудників-опортуністів, патогенна дія яких помітно проявляється в умовах імунодефіциту [33,82,84,193,203].

Розрізняють наступні форми взаємодії ВПГ з організмом в залежності від тривалості перебування збудника в ньому. При цьому можливий перехід однієї форми інфекції в іншу [73,74,112,137].

Так, при первинному інфікуванні в організмі інфекційний процес може протікати:

- у гострій формі (короткий інкубаційний період з наступним розвитком типових клінічних симптомів);
- у інпаарантній (безсимптомній) формі.

Другий тип взаємодії, який обумовлений тривалою персистенцією вірусу, може бути представлений трьома основними формами інфекції:

- латентною: безсимптомна персистенція збудника. При ній порушується повний цикл репродукції вірусу і він знаходиться в клітинах у вигляді субвірусних структур. При цьому може відбуватися репродукція зрілого вірусу і виділення його в зовнішнє середовище;
- хронічною: персистенція вірусу. Це проявляється клінічною симптоматикою захворювання протягом тривалого часу;
- повільною інфекцією. Це характеризується тривалим інкубаційним періодом (місяці і роки) з подальшим повільним перебігом, з розвитком важких клінічних симптомів і смерті хворого. Це створює труднощі для своєчасного встановлення етіологічного діагнозу [17,61].

Герпесвіруси мають властивість до інфікування, суперінфікування і аутоінфікування практично любої особи, пожиттєвої персистенції в нервових клітинах та здатні в будь-який час переходити з латентного стану в форму, заразну для оточуючих, незалежно від наявності чи відсутності клініки [29,30,82,170]. ВПГ має 4 складні структури, які екранують частини антигенних детермінант. Це ускладнює і подовжує процес його розпізнавання

імунною системою. Навіть в межах одного субклону віріонам властивий поліморфізм і антигенна варіабельність. Вона зумовлена, можливо, особливостями механізму реплікації ДНК, особливостями імунної відповіді – в одних пошкоджується тільки шкіра, в інших – слизові, в третіх – ЦНС [23,64,221,222].

Інфікування ВПГ людей відбувається контактним, повітряно-крапельним шляхами, через забрудненні інфекцією побутові предмети, стоматологічні інструменти, трансплацентарно, при генітальних та орогенітальних контактах [8,45,63,135,136]. Вхідними воротами для ВПГ є шкіра та слизові оболонки [23,37,39,55]. Розмноження вірусу відбувається на місці проникнення з подальшим розповсюдженням по нейрогенних, гематогенних і лімфогенних шляхах [73,81,109,110]. Тобто вірус перситує в нервових гангліях поблизу місця первинної інокуляції. Стосовно рецидивного герпесу щелепно-лицьової ділянки місцем перситування є ганглії трійчастого, язико-глоточного та системи проміж-лицьового черепних нервів. Також встановлена можливість перситування ВПГ в лейкоцитах крові людини [90,162].

Клінічні прояви простого герпесу. Існують різноманітні клінічні форми герпетичної інфекції: ушкодження шкіри, порожнини рота, очей, центральної нервової системи, герпетичні гострі респіраторні хвороби, генітальний герпес, герпес новонароджених, а також вісцеральні форми (пневмонія, гепатит та ін.) [8,37,144]. Найбільш розповсюдженим проявом інфекції є герпес шкіри та слизових оболонок – від невеликого за площею везикульозу до розповсюджених уражень з вираженим регіонарним лімфаденітом та інтоксикацією.

Хоча загальноприйнятої класифікації герпетичної інфекції не існує, найбільш вживаною є така класифікація герпетичної інфекції:

По механізму зараження: придбана (первинна, рецидивна (вторинна), природжена (внутрішньоутробна інфекція). За формою перебігу інфекційного процесу: латентна - безсимптомний перебіг, локалізована, поширена,

генералізована (вісцеральна, дисемінована). По локалізації уражень: зоровий тракт (кератит, іридоцикліт, хориоретиніт, неврит зорового нерва, флеботромбоз), ЛОР-органи (фарингіт, «герпетична ангіна», ларингіт, зовнішнє вухо, раптова глухота, вестибулярні розлади), органи порожнини рота (стоматит, гінгівіт), шкіра і слизові оболонки (герпес шкіри обличчя, губ, генітальний герпес і ін.), легені (bronхо-пневмонія), серцево-судинна система (міокардит, міокардіопатія, участь ВПГ в процесах, що лежать в основі атеросклерозу), ШКТ (гепатит, ілео-коліт, проктит), жіночі статеві органи (кольпит, внутрішньоматкова ВПГ-інфекція: ендометрит, амніоніт, хорионіт, метроендометрит, порушення дітородної функції), чоловічі статеві органи (простатит, уретрит, ураження сперматозоїдів), ЦНС (енцефаліт, симпатогангліоневрит, ураження нервових сплетінь), психо-емоційна сфера (депресія, обтяжуючий вплив ВПГ на перебіг синильної деменції і ядерної шизофренії), лімфатична система (ВПГ-лімфоаденопатія). По тяжкості перебігу захворювання: легка, середньої тяжкості, тяжка.

Стоматит, гінгівіт, фарингіт і тонзиліт є найчастішими проявами первинної інфекції, викликаной ВПГ-1, і частіше зустрічаються у дітей і осіб молодого віку. Захворювання характеризується гострим початком, лихоманкою, вираженим синдромом інтоксикації, появою множинних пухирців на фоні катарального запалення (гіперемії, набрякlosti) слизових оболонок ясен, щік, язика, піднебіння, мигдалин, глотки. Пухирці через 1-3 дні лопаються, і на їх місці утворюються ерозії і афти. Характерна помірна болісність уражених ділянок, утруднення при прийомі їжі, слинотеча. Тривалість захворювання за звичай 7-10 діб інколи затягується до 3 тижнів. Розрізняють легку, середньої тяжкості і тяжку форми хвороби. При рецидиві захворювання, в порівнянні з первинним герпесом, синдром інтоксикації виражений слабше або навіть відсутній. Проте за наявності імунного дефіциту запальний процес може розповсюджуватись углиб слизової оболонки, захоплювати підлягаючі тканини з їх некротизацією і кровоточивістю. Клінічна диференціальна діагностика герпетичного ураження слизових

оболонок від інших захворювань представляє певні труднощі. Аналогічні симптоми можуть спостерігатися при бактерійних і грибкових захворюваннях, травмах, прийомі цитостатичних медикаментозних препаратів, синдромі Стівенса-Джонсона, пухирчастій хворобі, вторинному сифілісі.

Гостре респіраторне захворювання як клінічна форма герпетичної інфекції яких-небудь особливостей в порівнянні з іншими інфекціями не має і практично не діагностується.

Найбільш розповсюдженим є клінічний розподіл простого герпесу залежно від локалізації патологічного процесу. Виділяють такі форми простого герпесу:

- 1) герпетичні ураження очей (кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт та ін.);
- 2) герпетичні ураження шкіри та слизових оболонок (герпес губ, крил носа, обличчя, рук, сідниць);
- 3) герпетичні ураження нервової системи (менінгіт, енцефаліт, неврит, менінгоенцефаліт та ін.);
- 4) генералізований та вісцеральний герпес (пневмонії, гепатит, езофагіт та ін.).

Прояви простого герпесу шкіри і слизових оболонок поділяють на:

- простий герпес обличчя;
- герпес губ (лабіальний герпес);
- простий герпес порожнини рота;
- герпес носа;
- герпес щік;
- герпес кистей;
- герпес сідниць;
- герпес генітальний;
- інші форми простого герпесу шкіри та слизових оболонок

[23,37,144].

В останні роки виділяють багатоблину ексудативну еритему, асоційовану з простим герпесом [144].

Простий герпес поділяють на первинний та рецидивний. Перший з них представляє первинне інфікування пацієнта, у якого відсутні антитіла до ВПГ-1 і до ВПГ-2. Рецидивний тип являє собою реактивацію латентної, набутої раніше інфекції. Головними чинниками, що підвищують імовірність формування рецидивного герпесу щелепно-лицевої ділянки, вважають обтяженість спадковості стосовно герпес-вірусної інфекції, часті гострі респіраторно-вірусні захворювання, хронічні ураження респіраторного тракту, очей у формі кон'юнктивіту, кератокон'юнктивіту, блефариту, наявність травмуючих факторів у порожнині рота [87,132,140].

Про рецидивний характер проявів свідчать: 1) подібні клінічні прояви в минулому; 2) виявлення під час теперішнього прояву антитіл до ВПГ; 3) ідентифікація антигену вірусу з вогнища клінічного прояву [63,149].

Пацієнти як з первинним, так і з рецидивним типом простого герпесу можуть бути джерелом розповсюдження вірусу. Первинне інфікування відбувається при першому контакті людини з ВПГ. Первинний герпес спостерігається частіше у дітей віком від 6 місяців до 5 років. В цей період з крові дитини починають зникати протигерпетичні антитіла, що були передані трансплацентарно від матері. Рецидивний простий герпес притаманний людям молодого віку від 18 до 35 років. У цій віковій групі спостерігається найбільша частота рецидивів та яскрава вираженість клінічної картини.

За перебігом ГІ має безсимптомний, субклінічний, рецидивний характер та певну частоту і інтенсивність клінічних проявів рецидивів. Їх пов'язують зі станом імунної системи [8,86,144].

Рецидивний простий герпес слизової рота і губ, як інфекційне захворювання, проходить наступні періоди розвитку:

- 1 період – інкубаційний;
- 2 період – продромальних явищ;
- 3 період – розпалу захворювання;

4 період – згасання симптомів захворювання;

5 період – видужування.

Для типової форми рецидивного герпесу слизової рота і губ характерна поява везикульозного висипу. Елементом ураження є пухирець (везикула). Везикули можуть з'являтися поодинокі або водночас групами. В тяжких випадках виникають «підсипання», за рахунок чого збільшується площа ураження та ускладнюється перебіг захворювання.

Пухирець проходить 4 стадії розвитку:

I стадія – поява ділянки гіперемії на слизовій оболонці чи шкірі, що супроводжується відчуттям печіння, свербіжу, поколювання.

II стадія – через декілька годин на ділянці гіперемії утворюються пухирці напівкулястої форми, виповнені прозорою рідиною (можливий геморагічний вміст). Ця стадія триває 4-7 діб, супроводжується болем і нерідко збільшенням регіонарних лімфовузлів.

III стадія – після розриву пухирця на поверхні ураження утворюються кірочки, зберігається гіперемія і набряк. На слизовій оболонці залишаються ерозії, що можуть вторинно інфікуватися.

IV стадія – одужання. Кірочки відокремлюються і відпадають. На місцях висипу залишається почервоніння, яке швидко минає. Ерозії загоюються без утворення рубця.

Висипання при РПГ рідко супроводжуються загальними клінічними симптомами інтоксикації, гарячкою, болем, лімфаденопатією [23,39,40,87].

При атипових формах рецидивного герпесу переважає яка-небудь одна із стадій розвитку запального процесу у вогнищі (еритема, утворення пухирів); один з компонентів запалення (набряк, геморагія, некроз) або суб'єктивна симптоматика (свербіж). Це надає відповідної назви атиповій формі рецидивного герпесу: еритематозна, бульозна, геморагічна, виразково-некротична, свербляча, набрякова, зостериформна та ін. [63,144].

Клінічна класифікація рецидивного герпесу щелепно-лицевої ділянки включає три форми захворювання – легку, середньої тяжкості і тяжку [39,40].

Легка форма захворювання характеризується рецидивами 1-2 рази на 3 роки і рідше. Клінічні прояви захворювання локальні. У хворих виникають згруповані елементи висипань (пухирці, ерозії) на фоні незміненої слизової рота або тільки на губах. Елементи ураження дуже маленькі. У хворих з рецидивним герпетичним стоматитом дуже рідко доводиться спостерігати наявність пухирців, так як звичайно хворі звертаються до стоматолога на 3-4 день захворювання: в цей час елементи ураження знаходяться в стадії розвитку ерозії. В той же час на губах досить часто спостерігаються поодинокі пухирці, наповнені прозорим (серозним) вмістом, після розриву яких формуються ерозії, вкриті кірочками [8,23,39,40,140].

При середній формі тяжкості рецидиви захворювання з'являються 1-2 рази на рік і характеризуються наявністю більш ніж 10 елементів ураження на СОПР і губах із залученням прилеглих ділянок шкіри обличчя [144].

Тяжка форма рецидивного герпесу виникає не рідше ніж 1 раз на 3-4 місяці. Кількість елементів висипу 10-20 і більше.

Загострення захворювання супроводжується порушеннями загального стану: недомогання, слабкість, головний біль, підвищення температури тіла, озноб, болі в суглобах, безсоння, розлади шлунково-кишкового тракту. Одним з клінічних варіантів тяжкої форми є перманентний перебіг, коли загострення реєструють частіше ніж 1 раз на місяць, а у порожнині рота виявляються численні елементи ураження на різних стадіях розвитку [158].

Елементи ураження рецидивного герпесу розташовані частіше групами в ділянці одного анатомічного утворення (губи, ясна, слизова щік, язик). При середній і тяжкій формах до процесу одночасно залучаються декілька ділянок слизової і шкіри. Елементи ураження зливаються, а також виникають нові до епітелізації первинних. Несприятливими клінічними проявами вважають геморагічний характер вмісту пухирців. Цю клінічну картину пов'язують з вираженою вірулентністю ВПГ [37,63,144].

При повторних висипаннях на одному і тому ж місці говорять про фіксований герпес [92,95].

Герпетичні висипання на слизовій порожнині рота (стоматит) і носа можуть привести до таких же ускладнень, що і вогнища на поверхні шкіри. Проведені дослідження показали, що рецидивний герпес, який розвинувся в дитячому віці, надалі може спричинити за собою цілий ряд патологічних станів, пов'язаних з герпетичною інфекцією: ускладнення рецидивного герпесу обличчя невралгією і цереброастенічними розладами, порушенням дітородної функції, інфікування геніталій нестатевим шляхом.

Хворий на герпес представляє небезпеку не тільки для оточуючих. При несприятливому збігу обставин, недотриманні правил особистої гігієни, створюються умови для самозараження: вірус розноситься руками на віддалені ділянки шкірного покриву і в місцях, де є мікротравма може виникнути нове вогнище рецидивного герпесу. Так вірус з вогнища на губах або на пальці рук може бути занесений в очі.

Можливість рецидивування або хронізації інфекції, може призвести до виникнення ускладнень.

Резюме. 1) РПГ, що викликається вірусом простого герпесу типу 1, є найрозповсюдженішою інфекцією людини (до 90-95% по ВООЗ).

2) рецидивна герпетична інфекція має складний патогенез та спричиняє тяжкі ускладнення (нейроінфекції, тощо).

3) загальноприйнятої класифікації захворювання не визначено; за клінічною картиною має перебіг інфекційної хвороби.

1.2. Діагностика герпетичної інфекції

Типові форми клінічних проявів герпетичної інфекції щелепно-лицевої ділянки, слизової рота і губ не представляють труднощів при встановленні

правильного діагнозу за наявності збору розширеного анамнезу та оцінки клінічної картини захворювання. В даному випадку лабораторні методи діагностики є допоміжними та служать для уточнення діагнозу. Проте в діагностиці форм герпетичної інфекції, що рідко зустрічаються та мають атипові прояви, їм належить провідна роль.

До рідких клінічних форм локальної герпетичної інфекції відносять: геморагічну, набрякову, зостеріформну, мігруючу, дисеміновану, некротичну, елефантіазоподібну, ерозивно-виразкову та абортівні - сверблячу, еритематозну, папульозну [37,64,144].

Враховуючи велику кількість різноманітних ознак клінічних проявів рецидивного герпесу, наявність атипових, субклінічних і безсимптомних форм хвороби, залучення до інфекційного процесу багатьох систем організму при встановленні діагнозу потрібно використовувати сукупність анамнестичних, епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних.

Значення лабораторної діагностики герпетичної інфекції визначається труднощами клінічної діагностики при поліморфізмі симптомів і необхідністю своєчасного призначення протівірусної терапії. В даний час найбільш часто використовують наступні лабораторні методи:

- 1) вірусологічні методи виявлення і ідентифікації вірусів простого герпесу;
- 2) методи виявлення антигенів вірусів простого герпесу - імунофлюоресцентний і імуноферментний аналіз;
- 3) полімеразна ланцюгова реакція (метод ПЛР);
- 4) цитоморфологічні методи;
- 5) виявлення антитіл за допомогою ІФА (імуноферментний аналіз);
- 6) методи дослідження і оцінки імунного статусу.

Матеріал для дослідження береться залежно від локалізації уражень.

Метод виділення вірусу в культурі клітин є одним з найчутливіших і специфічних методів діагностики герпетичної інфекції.

Матеріали від хворого вносять в культуральні флакони і спостерігають протягом 24 годин і більш до повного розвитку цитопатичної дії. Недоліком методу є необхідність отримання культури клітин, що не завжди можливо у вірусологічних лабораторіях із технічних причин [8,82,88].

Більш доступним є метод виявлення антигенів ВПГ в біологічних субстратах [66,68,71]. Досліджуваний матеріал наносять на предметне скло, фіксують і потім проводять імуноцитохімічне дослідження за допомогою моноклональних або поліклональних антитіл. Найчутливішим і швидким методом діагностики герпетичної інфекції є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), що є процесом, який складається з повторних циклів ампліфікації (копіювання) специфічної послідовності молекули ДНК з метою отримання достатньо великої кількості копій [5,48]. Останні можуть бути виявлені звичайними методами детекції. За допомогою даного методу навіть з декількох молекул ДНК можна отримати необхідну кількість копій її специфічного фрагмента. Однією з істотних переваг методу ПЛР є висока чутливість.

Дуже висока чутливість методу ПЛР вимагає від лікарів нових підходів до оцінки результатів, отриманих в лабораторії. Діагностична значимість результатів лабораторних досліджень багато в чому залежить від вибору лікарем-клініцистом відповідного методу лабораторного дослідження, правильного взяття біоматеріалу для аналізу з осередків ураження, адекватної попередньої підготовки біоматеріалу і своєчасного проведення дослідження. Як матеріал для дослідження методом ПЛР, служить зішкряб епітеліальних клітин із поверхні ураження слизової оболонки, кров. Слід враховувати, що виявлення в клінічних пробах ДНК або РНК мікроорганізмів, особливо збудників латентних інфекцій, ще не означає наявності патологічного процесу і не може автоматично інтерпретуватися як діагноз захворювання й визначати необхідність проведення етіотропної терапії [34,43,44,48].

ПЛР має найвищу чутливість – 100%, а її специфічність становить 99,8%. Важливою особливістю ПЛР є вибірковість аналізу, тобто властивість

виявляти збудника конкретного виду на тлі інших мікроорганізмів і клітин організму людини.

Цитоморфологічні методи діагностики герпетичної інфекції полягають в проведенні світлової мікроскопії біологічного матеріалу після його фарбування на предметному склі певним методом (по Романовському-Гімза). При герпетичній інфекції виявляються характерні гігантські клітини і внутрішньоядерні включення. Цитоморфологічні методи є швидкими і дешевими, але не дозволяють диференціювати зміни, викликані ВПГ і іншими герпесвірусами, а їх чутливість, в порівнянні з культуральним методом, становить всього 60% [24,88].

Для діагностики герпетичної інфекції можна використовувати імунофлюоресцентний метод [64,68]. Після спеціальної обробки флюоресцентним препаратом матеріал проглядають під люмінесцентним мікроскопом. Позитивним вважається препарат, в якому містяться не менше як 3 морфологічно незмінні клітини епітелію з інтенсивною специфічною флюоресценцією і типовою для ВПГ локалізацією в ядрі або ядрі і цитоплазмі одночасно. Серологічні методи лабораторної діагностики герпетичної інфекції за своєю інформативністю поступаються іншим методам і мають незначну діагностичну цінність [8,49,96].

Широке розповсюдження отримав імуноферментний аналіз (ІФА) у серологічних дослідженнях герпетичної інфекції [50,80,91,96,109,126].

Діагностична цінність цього методу різна і залежить від форми інфекції (первинна, рецидивна), стану реактивності хворого, тривалості захворювання та ряду інших факторів. У відповідь на проникнення ВПГ в організмі розпочинається продукція специфічних імуноглобулінів класу IgM. Вони визначаються на 4-6-й день після інфікування і досягають максимального значення на 15-20 добу. З 10-14 дня розпочинається продукція специфічних IgG, дещо пізніше – IgA. IgM та IgA зберігаються в організмі людини недовго (1-2 місяці), IgG – протягом усього життя, можливо, внаслідок латентної або рецидивної інфекції. Оскільки у більшості дорослих людей в

крові завжди є антитіла до ВПГ, тому при первинній герпетичній інфекції і серологічно позитивному ІФА діагноз можна встановити тільки за титрам антитіл. Він або перевищує пороговий рівень, або відмічається чотириразове збільшення специфічних імуноглобулінів IgG у парних сироватках крові, отриманих від хворого з інтервалом 10-12 днів. Рецидивний герпес має перебіг на тлі високих показників IgG, що свідчить про постійну антигенну стимуляцію організму хворого [64,88].

Чутливість ІФА становить 70-75%, специфічність – 90%, термін виконання – 1-2 години.

Швидким і доступним методом діагностики герпетичного ураження слизової рота залишається цитологічне дослідження з поверхні елементів ураження [39,40,91].

Резюме. Із лабораторних методів діагностики рецидивного простого герпесу найбільш інформативними є ІФА і ПЛР. Чутливість ІФА складає 70-75%, специфічність – 90%. ПЛР має найвищу чутливість – 100%, а специфічність складає 99,8%. Термін виконання цих методів – 1-2 години. Чутливість цитологічних методів становить 60%.

Стан імунної системи при РПГ. Герпетичну інфекцію в останні роки відносять до хвороб імунної системи, оскільки тривала персистенція вірусу супроводжується інфікуванням імунокомпетентних клітин. Це призводить до їх функціональної недостатності і сприяє формуванню імунодефіциту [45,46]. ВПГ має тропізм до клітин імунної системи і сприяє зниженню протидії організму до інших інфекційних захворювань. На сьогоднішній день неясно чому в одних інфікованих людей захворювання обмежується клінічними проявами гострої первинної інфекції з наступним формуванням нестерильного імунітету чи латенції, а у інших призводить до виникнення рецидивної (локальної чи генералізованої) форми герпетичної інфекції [29,33,37,64,81,82].

Єдиної думки щодо первинності чи вторинності імунодефіцитів при герпетичних ураженнях не існує. Протягом останнього десятиліття активно обговорюється проблема генетичної детермінованості порушень захисних

механізмів при цьому захворюванні. Стверджують, що рецидивна форма інфекції спостерігається у людей з певною генетичною конституцією. Це характеризується порушенням регуляції відповіді Т-лімфоцитів та зниженням компенсаторно-приспосувальних властивостей вегетативної та центральної нервової систем. Клінічними підтвердженнями суттєвої ролі спадковості в патогенезі герпетичної інфекції є існування як локальних, так і генералізованих проявів, що прослідковуються в одній родині протягом 2-3 поколінь [29,55,77].

При інфікуванні організму ВПГ захисну роль відіграють специфічні і неспецифічні, гуморальні та клітинні фактори імунітету, які пов'язані з дією антитіл, макрофагів, лейкоцитів, інтерферону тощо [14,26,51,86,104]. Суттєва роль у резистентності організму до ВПГ належить захисним властивостям слизової оболонки рота [9,16,19].

Характер імунної відповіді при рецидивному герпесі носить ознаки вторинного постінфекційного імунодефіциту [33,63]. Аналіз механізмів антигенспецифічної вірусіндукованої імуномодуляції дозволив виділити 4 категорії імунодепресивного впливу ВПГ. Імунодепресію пов'язують зі здатністю вірусів інфікувати лімфоїдні клітини організму. Це обумовлює подальший характер циклу репродукції збудника: абортивний чи повний, з порушенням функції лімфоцитів. Також імунодепресія може спричинятись впливом розчинних факторів вірусної природи. По-третє вона може бути результатом інфікування макрофагів з подальшим порушенням антигенпрезентуючої функції чи їх ефекторної дії. Четвертим вважається механізм імунної дизрегуляції, який реалізується головним чином за рахунок активованих супресорних клітин [45,46,186,190].

Ураження клітин імунної системи ВПГ починається буквально у воротах інфекції – з інфікування дендритних клітин Лангерганса, лімфоцитів, макрофагів, які забезпечують бар'єрну функцію слизових оболонок, шкіри і лімфатичних вузлів [32,46,182]. Вхідні ворота герпетичної інфекції є відображенням вірусного ушкодження не тільки клітин епітелію, але й

сполучної тканини – фібробластів та ендотеліальних клітин. Вражаються також лімфоїдні клітини і клітини міелоїдного ряду, які залучаються у зону ушкодження епітелію. Тобто входні ворота ВПГ являють собою складний конгломерат різних клітин перш за все екто- і мезодермального походження: шкіри, клітин крові, дрібних капілярів, лімфатичних вузлів і ушкодженого епітелію.

Вираженість цитопатичного впливу ВПГ в ділянці епітелію шкіри і слизових оболонок – це не тільки наслідок чутливості цих клітин у зв'язку з наявністю у них рецепторів для ВПГ і пермісивності їх для повного репродуктивного циклу, але і результат формування дистрофічних змін. Вказані особливості є функціональним відображенням порушення процесів утворення дрібних капілярів у сполучній тканині і змін трофічного регулювання епітелію з боку, наприклад, паравертебральних гангліїв [219,221].

Резистентність до герпетичної інфекції пов'язана з неспроможністю макрофагів затримувати реплікацію ВПГ. Пригнічення функції макрофагів супроводжується підвищенням активності вірусу з наступною його дисемінацією [203].

Значні зміни у хворих на рецидивний герпес обумовлені станом місцевого імунітету. Результати деяких досліджень вказують на значне зниження, аж до повного зникнення секреторного sIgA у слині хворих з різними клінічними формами як в період загострення інфекції, так і в міжрецидивні проміжки [218,222].

Бар'єрна функція слизової оболонки при простому герпесі. Відомо, що в їжі, яку ми споживаємо, у воді і в повітрі, міститься велика кількість різного роду екзогенних бактерій, які при попаданні в організм можуть викликати його захворювання. Першим бар'єром, який приймає на себе основний удар при контакті з цими мікроорганізмами, є поверхня слизової. Більшість антигенів поступає в організм через поверхню слизової, і перш за все, ротової порожнини і кишечника. Кишечник-асоційована лімфоїдна тканина (GALT)

містить приблизно 80% В-клітин всієї імунної системи (тобто близько 1010 клітин на 1 метр кишечника) [196]. Кількість IgA, яка продукується щодня і проходить через просвіт кишечника у дорослих у вигляді секреторного IgA складає 40мг/кг [190,192]. Кількість Т-лімфоцитів і антигенпрезентуючих клітин в кишечнику разом складає близько 60% загальної популяції імуноцитів [197]. Декілька десятиріч тому назад було показано, що слизова шлунково-кишкового і респіраторного трактів містить лімфоїдні скупчення, які отримали назву мукоза-асоційована лімфоїдна тканина (MALT). В подальшому описали властивості, характерні для шлунково-кишкового і респіраторного трактів більш детально, і розділили їх, описавши загальні ознаки і вказавши на існування ознак, які їх відрізняють.

Таким чином, сьогодні можна говорити, принаймні, про три головні ділянки лімфоїдної тканини, асоційованої із слизовими, які отримали назву лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником (GALT); лімфоїдна тканина, асоційована з назофарингом (NALT); лімфоїдна тканина, асоційована з бронхами (BALT) [46]. Скупчення лімфоїдної тканини, розташовані в різних ділянках організму, мають багато достатньо загального в клітинній організації, наприклад, наявність дискретних Т- і В-клітинних ділянок, проте, кожне з цих лімфоїдних скупчень має і свої особливості.

Слід згадати ще про одне визначення. Потрібно мати на увазі, що в рамках цих лімфоїдних скупчень імунну відповідь реалізують представники імунної системи: Т- і В-клітини, їх популяції і субпопуляції, забезпечуючи реалізацію імунної відповіді на території лімфоїдної тканини слизових оболонок; ці структури отримали загальну назву інтегральна імунна система слизових, або загальна мукозальна імунна система (OMIS).

Головним специфічним механізмом для захисту вказаних поверхонь слизових оболонок є продукція антигенспецифічного секреторного IgA. Ці антитіла локалізуються, головним чином, уздовж поверхні слизових оболонок і на ній та практично не представлені в сироватці крові. Оптимальна стимуляція продукції секреторного IgA вимагає іншого шляху імунізації,

інших доз антигену, інших ад'ювантів, відмінних від тих, добре відомих і високоефективних, які використовуються при системній імунізації.

При парентеральному введенні антигенів індивідууму розвивається сильна імунна відповідь у вигляді продукції IgG і IgM, які визначаються в сироватці крові, - те, що називають системним імунітетом. Проте при цьому фактично, дуже мало або майже не продукується секреторний IgA. Отже хоча парентеральне введення антигена є ефективним для індукції потенційної протективного системної імунної відповіді у вигляді продукції IgG проте це неефективно для індукції вироблення секреторного IgA на поверхні слизових оболонок проти такого антигену.

Імунна система слизових оболонок формує захисний бар'єр, оберігаючи організм людини від хвороботворної дії різної патогенної і умовно-патогенної мікрофлори. Захисні механізми на рівні слизових оболонок протікають при розвитку мінімальних запальних реакцій і, як правило, не супроводяться пошкодженням тканин, цьому багато в чому сприяє та обставина, що IgA не активує систему комплементу.

Імунна система слизових може бути умовно розділена на дві ділянки: індуктивну і ефекторну. В індуктивній ділянці відбуваються процеси імунологічного розпізнавання, презентації антигену і формується невелика популяція антиген специфічних лімфоїдних клітин.

В ефекторній ділянці продукується секреторний IgA (sIgA) і нагромаджуються ефекторні Т-лімфоцити, забезпечуючи клітинно-опосередковані форми захисту поверхні слизових оболонок.

Антиген, що потрапив в організм через травний канал, розпізнається в індуктивній ділянці імунної системи слизової кишки (GALT). Прімірованні Т- і В-лімфоцити мігрують в регіонарний лімфатичний вузол потім через грудний лімфатичний протік у циркулюючу кров розселяються в ефекторній зоні всіх представників мукозальної імунної системи, де реалізують свої захисні функції.

Більшість антигенів потрапляє в організм інгаляційним шляхом і через травний канал, де і відбувається їх первинний контакт з лімфоретикулярною тканиною цих органів. Лімфоретикулярна тканина бронхів і кишок складає значну частину всієї імунної системи слизових оболонок. Антигенна стимуляція, незалежно від того, де вона відбулася, в кишках або в бронхах, веде до подальшої диссемінації антиген специфічних В- і Т-лімфоцитів у всі ефекторні ділянки слизових оболонок, включаючи шлунок, кишечник, дихальні і сечостатеві шляхи, а також різні секреторні залози. Іншими словами можна сказати, що де б організм не зустрівся з антигеном, інформація про нього буде доставлена у всі ділянки загальної імунної системи слизових оболонок (цей феномен отримав назву «солідарності імунної системи слизових оболонок»).

Лімфатичні вузли також є частиною GALT і містять, головним чином, В-лімфоцити, якими є клітини-попередники продуцентів IgA. В них здійснюється розпізнавання антигенів, поглинених в просвіті кишок [46,68,199].

В межах власної пластинки слизової оболонки розташовані, головним чином, плазматичні клітини. Більшість цих клітин, які визначаються при народженні, містять IgM з невеликою кількістю IgG або IgA. Після того, як індивідуум стає здатним відповідати на антигени навколишнього середовища (це відбувається приблизно до дворічного віку), в lamina propria в основному виявляються плазматичні клітини, що містять IgA. Така ж картина спостерігається і у дорослих. Відомо, що мікрофлора порожнини рота і кишечника є дуже важливим чинником, стимулюючим продукцію плазматичними клітками IgA. Це підтверджується пониженим вмістом плазматичних клітин в lamina propria у тварин, яких вирощували в безмікробному середовищі [190,196].

Лімфоцити в слизовій оболонці мають спеціалізовані функції і локалізуються в специфічних ділянках. В межах епітеліального шару вони знаходяться між епітеліальними клітками і отримали назву інтерепітеліальних лімфоцитів (IEL).

Ці Т-лімфоцити фенотипічно і функціонально відрізняються від Т-лімфоцитів периферійної крові. Майже всі EIL мають на своїй поверхні антиген 1 лімфоцитів слизових оболонок людини (HML-1 - human mucosal lymphocyte antigen 1), якого немає на Т-лімфоцитах периферійної крові. Серед інтерепітеліальних Т-лімфоцитів більшість клітин має CD8 маркер (75%) і лише 6% - CD4 маркер.

У власній пластинці слизової оболонки крім плазматичних клітин і Т-лімфоцитів знайдені також В-лімфоцити, НК-клітини, тканинні базофіли і макрофаги. Кількість Т-клітин в 4 рази більше, ніж В-клітин. Серед Т-клітин lamina propria, в протилежність інтерепітеліальним, 80% мають фенотип Т-хелперів (CD4) і лише 20% фенотип Т-кіллерів (CD8). Слід зазначити, що ролі інтраепітеліальних Т-лімфоцитів, що несуть гамма-, дельта- Т-клітинний рецептор та розпізнають антиген як "сторожові клітини", і розташовані на території слизових оболонок, сьогодні приділяється велика увага.

Лімфоцити, розташовані у власній пластинці слизових оболонок, за функціональними особливостями схожі з лімфоцитами периферійної крові.

Слизова оболонка порожнини рота та кишок в нормі містить активовані макрофаги, які відрізняються від моноцитів сироватки крові, перш за все тим, що знаходяться в стані високого ступеня активації фагоцитозу і кілінгової здатності. Дотепер не встановлено, від чого це відбувається: від великої кількості інфекційних агентів або від лімфокінів, що виробляються лімфоїдною популяцією в межах lamina propria. Дійсно, присутність мікроорганізмів і їх продуктів може посилювати звільнення лімфокінів лімфоїдними клітинами слизової оболонки. Найважливішими функціями макрофагів lamina propria є презентація антигенів і продукція цитокінів в цій ділянці [115].

До числа найважливіших клітинних елементів слизових оболонок відносяться природні кілери (НК-клітини), які забезпечують противірусний захист.

В-лімфоцити до їх дозрівання і перетворення в плазматичні клітки, що продукують секреторний IgA, повинні пройти через декілька диференційних стадій. В цьому їм надають допомогу Т-клітини, які секретують чинники, опосередковані перемиканням продукції ізотопів від IgM до IgA. Після того, як на поверхні В-лімфоцита відбудеться перемикання ізотопу імуноглобуліну і з'явиться IgA, настає клональна експансія, або проліферація, таких клітин, їх дозрівання і подальше перетворення в плазматичні клітини, що продукують IgA.

В-лімфоцити розселяються до багатьох органів, але все-таки велика частина їх поселяється на слизовій оболонці того органу, де сталася сенсibiliзація В-лімфоцитів.

Для того, щоб здійснити транспорт IgA через епітеліальний бар'єр, мукозальна імунна система селективно створює секреторний IgA. Для створення секреторного IgA В-лімфоцитом, продукується так званий joint ланцюг. Joint ланцюг є невеликим поліпептидом, який регулює формування димера або полімеру молекул IgA або IgM, але не інших типів імуноглобулінів [46]. Крім того, на базальній мембрані епітеліальних клітин експресується так званий поліімуноглобулін-рецептор (pIgR) [46,206.214].

Комплекс, що утворився, - димерний IgA - joined-ланцюг - секреторний компонент - упаковується в цитоплазматичні везикули, які транспортуються до верхівкової частини епітелію і потім з'являються над епітелієм, тобто вони транспортуються і вивільняються на апікальній частині епітелію.

Потрапивши на поверхню слизової, секреторний IgA діє як перша лінія захисту слизової і взагалі організму проти патогенів, які потрапляють через порожнину рота.

Полімерний секреторний IgA (sIgA) здатний більш ефективно нейтралізувати віруси, бактерійні токсини, ферменти і аглютинувати бактерії в порівнянні з мономерною сироватковою формою IgA. sIgA проявляє активність в біологічних середовищах (наприклад, слині) з високим вмістом

протеолітичних ферментів. Резистентність sIgA до дії протеолітичних ферментів обумовлена секреторним компонентом.

Виняткова важливість sIgA-антитіл в противірусному захисті обумовлена тим, що вони спочатку присутні в місцях первинного контакту вірусу з епітеліальними клітинами слизових оболонок організму. Антитіла ізотопу IgA здатні розпізнавати ті ж епітопи глікопротеїнів, що і IgG-антитіла.

sIgA-антитіла здатні частково блокувати процеси адгезії вірусних частинок до епітеліальних клітин слизових оболонок, а у високих концентраціях блокують прикріплення вірусу до клітинної стінки. В той же час низькі концентрації полімерних IgA-антитіл здатні інгібувати внутрішньоклітинну реплікацію вірусу, не маючи при цьому помітного впливу на його адгезивні властивості.

В даний час доведено, що sIgA-антитіла блокують адгезію до епітеліальних клітин слизових оболонок не тільки вірусних, але і бактерійних мікроорганізмів. Цей механізм не є строго специфічним [192,197,218].

Ефект sIgA *in vivo* може залежати від ряду інших чинників, у тому числі від антибактеріальних субстанцій зовнішньої секреції, таких, як лактоферин, лактопероксидаза, лізоцим, а також від стану нормальної мікрофлори, що колонізує поверхню слизових оболонок.

Таким чином, основна роль секреторного IgA полягає в його здатності зв'язувати антигени, що є на поверхні слизових, і таким чином запобігати їх попаданню в організм [98,99,100]

Для того, щоб вчасно «включити» імунну відповідь проти потенційних патогенів, імунна система слизових оболонок повинна постійно контролювати антигенний склад. Неконтрольоване надходження антигенів може привести до інтенсивної запальної відповіді, що патофізіологічно і клінічно виявляється порушеннями з боку системи слизових оболонок.

Бар'єрна функція слизових оболонок є результатом взаємодії декількох ланок захисту, серед яких провідну роль відіграють мікрофлора, епітелій і імунна система слизових оболонок. Численні експериментальні дані доводять,

що ці три компоненти функціонально тісно зв'язано між собою і з інтегральною імунною системою у тому числі [182,190,196,214].

Однак, однією з провідних ланок імунопатогенезу рецидивного герпесу є порушення клітинного імунітету.

Одним з механізмів імуносупресії є здатність ВПГ до активації Т-супресорів. Це сприяє виживанню вірусу, а також захищає інфіковані вірусом клітини від надлишкової імунологічної реакції. Дослідження імунопатогенезу герпетичної інфекції виявили, що вірус гальмує проліферацію Т-лімфоцитів і можливо, безпосередньо ушкоджує Т-хелпери [45,46,186].

Стан клітинного імунітету, а передусім – його неповноцінність, у хворих на рецидивний простий герпес є провідним фактором, який запобігає виникненню захворювання або визначає характер перебігу рецидивної форми герпесу [30,73,164].

У локалізації осередку вірусної інфекції беруть участь інтерферон і лімфокіни. Пряма цитотоксичність обумовлена безпосереднім контактом Т-кілерів з поверхнею інфікованих клітин і розпізнаванням їх завдяки наявності на їх мембранах антигенів [187,189].

Прогностичне і діагностичне значення при рецидивному герпесі має синтез антитіл проти оболонкових антигенів вірусу і мембранних антигенів інфікованих клітин. Вплив антитіл на інфіковані клітини пов'язаний з пригніченням виходу вірусу в оточуюче середовище. Цей механізм відіграє важливу роль в імунологічному контролі за вірусною інфекцією в організмі, обмежуючи поширення вірусу на чутливі клітини. При первинній і рецидивній герпетичній інфекції спостерігається послідовний синтез імуноглобулінів класів М, G, А. Протягом перших 3-х тижнів захворювання з'являються антитіла, представлені спочатку IgM. Пізніше з'являються антитіла, що представлені IgG. Перемикання синтезу IgM та IgG при первинній інфекції відбувається через декілька днів. При вторинній відповіді (рецидиві) одразу ж синтезуються антитіла класу G. Антитіла класу А утворюються пізніше та реєструються недовго [18,46,180].

Противірусні антитіла сприяють не тільки обмеженню інфекції та нейтралізації вірусу, але й підтримують інфекцію у латентному стані [8,63,64,144].

Глибокий аналіз стану клітинного імунітету у хворих на рецидивний герпес дозволив зробити висновок про неповноцінність цієї ланки імунітету як у період рецидиву так і у період ремісії [45,46,144]. Це є віддзеркаленням вторинного імунного дефіциту.

За даними деяких авторів [63,82,44,168] під час рецидиву спостерігається зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$), абсолютного вмісту Т-хелперів ($CD4^+$), В-лімфоцитів ($CD19^+$), співвідношення Т-хелпери/Т-супресори ($CD4^+/CD8^+$), пригнічення активності НК, антитілозалежної клітинної цитотоксичності, а також властивості лімфоцитів до синтезу ендogenous інтерферону.

Виявлене пригнічення фагоцитарної ланки, що проявляється зниженням абсолютної кількості циркулюючих в крові моноцитів.

Рецидивування спостерігається у людей, які мають специфічний комбінований імунодефіцит лімфоїдного типу [33,49].

Поряд з цим, на злагожденість роботи клітинної ланки імунної системи впливає ряд інтерлейкінів (цитокінів). Вони є медіаторами імунних реакцій та визначають направленість протівірусної відповіді.

До основних цитокінів належать інтерлейкіни (IL) – це невеликі білкові молекули, неспецифічні по відношенню до антигенів. За будовою і механізмом дії до них близькі інтерферони (IFN), колонієстимулюючі фактори (CSF), фактори некрозу пухлин (TNF) і трансформуючі фактори росту (TGF). На теперішній час всі вони об'єднані під терміном цитокіни, а сукупність цих показників складає поняття цитокінового профілю (ЦП). Сьогодні відомо понад 30 цитокінів, що приймають участь в імунних реакціях, але в патогенезі простого герпесу найбільше вивчена роль інтерферонів [51,183].

Основними клітинами, що продукують цитокіни являються $CD4^+$ Т-лімфоцити-хелпери. Їх продукція відбувається тільки після антигенної

активації цих клітин. Самий ранній із лімфокінів – ІЛ-2 – з'являється в цитоплазмі Т-клітин через 2 години після стимуляції. Інші лімфокіни виробляються значно пізніше і в певній послідовності: ІЛ-4 – через 4 години, ІЛ-10 через 6 години, ІЛ-9 через 24 години. Пік вироблення різних лімфокінів варіює: 12 годин для ІЛ-2, 48 години для ІЛ-4 і 5, 72 години для ІЛ-9 і ІFN- γ [151,152,154].

Ця послідовність виражає процеси диференціювання Т-хелперів. «Наївні» CD4⁺ клітини у відповідь на стимуляцію виробляють лише ІЛ-2. Потім, перетворюючись в хелпери типу Th0, вони починають продукувати в малій кількості широкий спектр цитокінів. При подальшій стимуляції Th0 диференціюються на субпопуляції Th1 і Th2, які характеризуються різним спектром синтезованих цитокінів, хоча і не розрізняються по мембранному фенотипу. Th1 здатні виробляти ІЛ-2, ІFN- γ , TNF- α , тоді як Th2 – ІЛ-4, 5, 6, 9, 10, 13 [46,187].

До спільних ознак усіх цитокінів відносять поліфункціональну активність, здатність до утворення регуляторної мережі, в якій елементи можуть виконувати як синергічну, так і антагоністичну роль. Цитокіни, що вивчаються в нашій роботі, а саме: ІFN- γ , TNF- α , ІЛ-4, 10 – регулюють як клітинну ланку імунітету, так і гуморальну. Без антигенної стимуляції імунної системи цитокінова мережа функціонує на мінімальному фоновому рівні.

Особливе значення для нормального функціонування імунної системи має створення медіаторами імунітету мережі. В ній існує чіткий взаємозв'язок (як прямий, так і зворотній) між цитокінами, що секретуються різними типами клітин.

Ідентифікація двох субпопуляцій Т-хелперів – Th1 і Th2 типів, та інформація про те, що Th1 продукують ІЛ-2, ІFN- γ , TNF- α , в той час, коли головними продуктами Th2 є ІЛ-4, 5, 10, стала значним кроком в розумінні спрямованості ряду дії інтерлейкінів. Субпопуляції клітин відрізняються не тільки продукцією цитокінів, але й експресією Fc-рецепторів для

імуноглобулінів. Відомо, що на Th2 багато рецепторів для IgA, IgM, IgG, на Th1 таких рецепторів мало, або вони взагалі відсутні [46,199].

За своїм впливом IFN- γ та TNF- α мають прозапальні властивості, а IL-4, 10 – антизапальні. IFN- γ має безпосередній вплив на вірус простого герпесу. Шляхом зв'язування з відповідним рецептором він індукує в клітині три паралельних процеси, що закінчуються знищенням вірусної ДНК. 1) активація латентної ендорибонуклеази, 2) пригнічення вірусної матричної ДНК, 3) пригнічення синтезу білків вірусної оболонки. Ці механізми приводять до повного пригнічення реплікації вірусу, що має одне з провідних значень в попередженні рецидивів.

Цитокіни є регуляторами в протигерпетичній імунній відповіді на всіх етапах розвитку інфекційного процесу. Інтерферони – постійний компонент проти інфекційного захисту людини. Вони поділяються на інтерферони I типу (IFN- α) і II типу (IFN- γ). Останній активує фагоцитоз макрофагів та презентацію антигену Т-лімфоцитам, посилюючи експресію на антигенпрезентуючих клітинах, молекул МНС I і II типів. IFN- α I типу пригнічують транскрипцію вірусної мРНК, а також інгібують синтез оболонкових білків, що зменшує вірусемію і сприяє швидкій елімінації збудника. IFN- γ виробляються, та містяться в усіх ядровмісних клітинах крові та епітеліальних клітинах слизових оболонок, мають імуностимулюючу, антипроліферативну, противірусну дію, для досягнення якої вистачає близько 50 молекул IFN, який діє на одну клітину, і цей стан утримується в клітині кілька днів.

З моменту відкриття ДНК –ази, активованої в клітині під дією IFN- γ , складалось враження, що механізм противірусної дії IFN- γ вже остаточно пояснено. Так було встановлено, що вона може блокувати цикл розвитку вірусів. Іншим ферментом, що активується IFN- γ , є білкова молекула Д-кіназа. Її активність під впливом IFN зростає в 20 разів. Оскільки Д-кіназа активна у присутності двониткової ДНК, вона діє тільки в клітинах, уражених певними

вірусами. У деяких випадках активність власне цієї кінази є основою інтерферон - індукованої противірусної резистентності.

Антивірусна дія інтерферонів частково залежить від їх впливу на імунну систему. Вони, наприклад, посилюють активність цитотоксичних клітин (К-, НК, НК/Т, Тс- лімфоцити), здатних знищувати власні клітини, уражені вірусами, а також посилюють цитотоксичну і фагоцитарну активність макрофагів.

Інтерферони у своїй дії, в принципі, проявляють певну видову специфічність, тобто IFN , що походить з клітин певного виду, найкраще діє на клітини цього ж виду.

Безпосередньо після зараження вірусом клітина починає виробляти інтерферони I типу, які пригнічують реплікацію вірусу і захищають від зараження сусідні клітини.

Всі інтерферони посилюють експресію молекул МНС I класу , а IFN- γ , крім того, є одночасно найсильнішим активатором їх експресії МНС II. Хоча віруси і є ефективними індукторами синтезу IFN , та їх загальний вплив на експресію молекул МНС може часом бути пригнічуючим , дозволяє вірусам виходити з-під контролю імунної відповіді. У випадку НК – клітин інтерферони, збільшуючи експресію молекул МНС на клітинах - мішенях, зменшують їх уразливість до атак НК – клітин.

Значення НК – клітин в противірусному імунітеті підкреслюють спостереження за людьми із слабкою активністю НК – клітин, які частіше мають тяжкі, загальні зараження вірусом герпесу, незважаючи на існування специфічних Т лімфоцитів. Індукція і стимуляція НК – клітин завдяки інтерферону, є самообмежувальним механізмом. Пік активності НК – клітин співпадає з піком інтенсивності синтезу інтерферону зараженими клітинами і припадає на третій день інфекції, що передуює появі специфічних цитотоксичних лімфоцитів.

TNF – спричиняє різноманітні ефекти, та основним в протівірусному захисті є активація проліферації Т- і В-лімфоцитів, НК – клітин та макрофагів, а також посилює синтез лімфокінів Т-хелперами.

IL-4 продукується Th2 типу. Основна функція цитокінів заключається в підсиленні проліферації В-клітин і стимуляції вироблення продукції імуноглобулінів. IL-4 є антагоністом IFN- γ , подавляє продукцію TNF, інгібує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів та макрофагів.

IL-10 (або супресорний фактор), продукується Th2 типу. Він пригнічує функцію Th1 типу, НК-клітин, моноцитів, знижує рівень IFN- γ , TNF та посилює проліферацію В-лімфоцитів. Під дією IL-10 пригнічується клітинна відповідь (що регулюється Th1 типу) і стимулюється гуморальна (Th2 типу). Тобто під його дією формується направленість імунної відповіді.

Можна стверджувати, що тільки комплексний аналіз продукції різних цитокінів дає можливість оцінювати стан імунної системи. Можна зробити висновок про важливість виявлення різних типів Т-хелперів, які визначають тип імунної відповіді, чутливість організму до патогену, дозволяють зрозуміти механізми імунопатологічного процесу [62]. Важливе значення при цьому мають можливості регулювання імунітету шляхом переключення переваги продукції цитокінів Th1 профілю на Th2 профіль або навпаки. Важливим шляхом в цьому напрямку може бути застосування імунотропних засобів, з відповідно патогенетично обґрунтованим напрямком дії.

Таким чином, визначальними для характеру перебігу герпетичної інфекції факторами можна вважати недосконалість як місцевого, так і загального імунітету. Вона виникає за рахунок пригнічення фагоцитозу і синтезу секреторних імуноглобулінів, та характерною зміною спектру цитокінів. Характеризується зменшенням кількості та функціональної спроможності специфічних кілерних клітин, Т-супресорів, НК-клітин та Т-хелперів.

Враховуючи особливості імунопатогенезу герпетичної інфекції і її прогресуючий характер, прийнято вважати дане захворювання вторинним

імунодефіцитом і розглядати його як інфекційне захворювання імунної системи [103,112].

Резюме. 1) Визначальним для характеру перебігу рецидивного простого герпесу є недосконалість системного імунітету, передусім його клітинної ланки. Цитокіни є регуляторами протівірусної імунної відповіді на всіх етапах розвитку інфекційного процесу.

2) В захисті організму від вірусних антигенів провідну роль відіграє бар'єрна функція слизових оболонок, а саме «солідарна імунна система слизових» що має тісний зв'язок з системним імунітетом.

1.3. Основні сучасні засоби лікування рецидивного простого герпесу (характеристика деяких сучасних етіотропних та патогенетичних засобів лікування)

Лікування рецидивного герпесу залишається досить важким і не завжди ефективним. Тактика лікування полягає у використанні на різних етапах хвороби комплексного етіологічного та патогенетичного лікування. Воно спрямоване як на пригнічення репродукції ВПГ, так і на підвищення імунологічної резистентності організму [1,2,28,29].

Терапія герпесвірусних інфекцій поділяється на лікування клінічних проявів рецидиву та на протирецидивне лікування. Тобто, метою лікування є ліквідація клінічних проявів та терміну рецидиву, а також збільшення міжрецидивного періоду.

Існує декілька підходів протирецидивного лікування простого герпесу:

- 1) застосування противірусної хіміотерапії;
- 2) імунотерапія;
- 3) комбінації хіміотерапії та імунотерапії;
- 4) вакцинотерапія.

Хіміотерапія герпетичної інфекції в останні роки досягла суттєвих успіхів на шляху створення нових специфічних антивірусних та імуномодуючих засобів [28,93,94].

Більшість спеціалістів [211,216,217] віддають перевагу етіотропній противірусній хіміотерапії. Застосування імуномодуючих препаратів, на їх думку, недоцільне у зв'язку з тим, що до кінця не сформована концепція імунодефіциту, який виникає при герпетичній інфекції. Вітчизняні вчені [78,79,124,139], навпаки, вважають за необхідне застосування в комплексній терапії герпетичної інфекції імуномодуляторів після попереднього вивчення стану імунної системи. Це викликано тим, що обмеження імунної відповіді, викликані специфічним імунодефіцитом, не може бути переборене слабким неспецифічним стимулом.

Протягом останнього десятиліття головна увага дослідників приділяється створенню методів і пошуку засобів протирецидивної терапії герпетичної інфекції. Досить ефективним в цьому плані виявився препарат бонафтон [41,52,156]. Також впроваджені в практику протигерпетичні препарати на основі рослинної сировини – флакозід, хелепін [52].

Антивірусні препарати нового покоління здатні вибірково пригнічувати репродукцію вірусів герпесу у інфікованій клітині. Найбільш ефективними препаратами цієї групи є синтетичні нуклеотиди (пуринові і піримідинові аналоги нуклеозидів): Ацикловір, Ганцикловір, Фамцикловір (Панцикловір), Валацикловір (Вальтрекс) та велика кількість їх аналогів [52,97,145].

Синтетичний аналог нуклеозидів герпес-вірусної ДНК – ацикловір, вибірково фосфорилується не клітиною, а вірусоспецифічним ферментом – тимідинкіназою. Внаслідок цього, у ДНК вірусу утворюються

псевдонуклеозиди, які передаються дочірнім вірусним ДНК. Це призводить до генетичного дефекту та нежиттєздатності вірусної ДНК і, таким чином припиняється процес реплікації вірусів [173,174].

Висока антигерпетична активність виявлена і у аналогів пірофосфату-фосфорнооцтової кислоти – фоскарнету, а також тромантодіну, який діє на пізній стадії репродукції вірусу [145].

Не дивлячись на значний прогрес в розвитку протигерпетичних препаратів, лікування рецидивного простого герпесу сьогодні пов'язане з великими методичними і практичними труднощами. Це пояснюється неможливістю переривання за допомогою біологічних і фармакологічних методів тривалої персистенції ВПГ в організмі людини, а також специфічним імунодефіцитом, який формується у хворих з рецидивною ВПГ інфекцією.

Основними завданнями протигерпетичної терапії є: зменшення активності та тривалості виділення вірусу в місця ураження, ослаблення клінічних проявів інфекції, зниження частоти рецидивів.

В лікуванні РПГ існують два основні напрямки: 1) противірусна хіміотерапія (основне місце в якій зводиться до ацикловірвмістних препаратів, які використовуються для лікування рецидивів); 2) поєднання імунотерапії і противірусної хіміотерапії (з метою збільшення міжрецидивних періодів).

Для лікування РПГ існують ефективні противірусні препарати. Ці препарати можуть використовуватися для епізодичного лікування, чи для довготривалого вірусного пригнічення. Ацикловір, фамцикловір та валацикловір усі були схвалені для епізодичної та довготривалої пригнічуючої терапії. Усі три препарати проявили себе як такі, що зменшують субклінічний вірусний викид а також зменшують частоту та гостроту рецидивних спалахів.

Ацикловір має найдовший клінічний послужний список у лікуванні ВПГ-1 та ВПГ-2 інфекції. Частота прийому ацикловіру, рекомендована для епізодичного лікування, є набагато частішим, ніж валацикловіру чи фамцикловіру – 200 мг 5 разів на день, 5 днів; 400 мг 3 рази в день, 5 днів; 800

мг двічі на день, 5 днів. Притримання таких режимів для багатьох пацієнтів може бути проблематичним.

Валацикловір є складним ефіром ацикловіру з оральним засвоєнням у 3-5 разів вищим за ацикловір. Велике плацебо-контрольоване випробування проведене Валацикловір ВГП Дослідною групою виявило, що валацикловір у дозах 500 мг двічі на день або 1000 мг на день на протязі 5 днів скорочував час одужання, тривалість больових відчуттів та вірусний викид, а також попереджував розвиток нових уражень. Середня тривалість таких епізодів для пацієнтів лікованих дозами 500 мг була 4 дні, у порівнянні з 5 та 9 днів для пацієнтів, які отримували плацебо. Два наступні дослідження виявили, що 500 мг доза валацикловіру упродовж 3 днів забезпечувала подібний ефект. У схемах лікування валацикловіром рекомендованих для епізодичного лікування призначають 500 мг 2р/день 3-5 днів, або 1000 мг 1р/день 5 днів.

Фамцикловір є ліпофільним оральним пропрепаратом пенцикловіру і має вищу засвоюваність ніж пенцикловір, один з видів антивірусних ліків, які використовуються у вигляді місцевих засобів для лікування герпетичних уражень. Клінічне дослідження, яке проводилося у багатьох центрах Канадською Групою Вивчення Фамцикловіру виявило, що ініційований пацієнтом оральний прийом фамцикловіру 2р/день по 125 мг чи/та 500 мг був безпечним та ефективним у скороченні часу на одужання, зменшенні вірусного поширення та відчуття болю. Усі дози добре переносилися і давали мінімальні побічні ефекти. Режим фамцикловіру для епізодичного лікування 125 мг 2р на день 5 днів.

Під час вживання препаратів цієї групи рецидиви не виникають, але після їх відміни поновлюються з попередньою частотою [194,216,220]. Тривале лікування хіміопрепаратами може призводити до резистентності вірусів та зниження ефекту лікування [171,172].

Досить цікавим є інформація щодо протигерпетичної активності амізону – вітчизняного нестероїдного протизапального препарату [124,163].

Серед протигерпетичних препаратів місцевого застосування найбільшу противірусну активність до ВПГ мають такі мазі як «Ацик», «Зовіракс», 0,5% бонафтонова, 0,5% адімалева, 0,5% рідоксолова у порівнянні з раніше відомими 0,5% теброфеновою, 0,5% флореналевою, 0,25% оксоліновою, 0,5% інтерфероною [41,156]. Засоби локальної хіміотерапії доцільно використовувати тільки на ранніх етапах рецидиву з метою усунення гострих клінічних проявів захворювання [41,52,191].

В комплексній терапії і профілактиці вірусних інфекцій поряд з етіотропними хіміопрепаратами не менш важлива роль належить імунотропним препаратам. Вони сприяють нормалізації клітинного, гуморального, неспецифічного і специфічного імунітету, а також активують систему інтерферонового захисту [143,165,168].

На сучасному етапі патогенетична терапія вірусних інфекцій передбачає такі підходи:

1) використання засобів імуно- і інтерферонозамісної терапії: специфічний і неспецифічний імуно- і гама-глобуліни, екзогенний гомологічний α -, β -, γ -інтерферон, рекомбінантний, генноінженерний інтерферон;

2) використання засобів і середників стимуляції системи інтерферонового захисту: продігіозан, пірогенал, полудан, мегасин та ін.;

3) використання імуномодульованих посередників, які сприяють стимуляції імунної системи: левамізолу, Т-активіну, герпетичної вакцини, специфічних імуноглобулінів [6,7,15,52].

Вивчається ефективність генно-інженерного α_2 -інтерферону-реаферону у лікуванні хворих на рецидивний герпес [161,165,167,168].

Протягом останніх років для посилення інтерфероногенезу у хворих з різними формами рецидивного герпесу застосовують нові препарати ларіфан і рідостін, які представляють собою нативну двоспіральну РНК [143,168].

Унікальними є препарати інтерферонів, які використовуються в амбулаторній практиці поділяються на:

Природні інтерферони (IFN): IFN- α – людський лейкоцитарний, IFN- β – людський фібробластний, IFN- γ – людський імунний.

Рекомбінантні інтерферони (IFN): $\beta 2\alpha$ – реаферон, - $\beta 2\beta$ – інтрон, - $\beta 2c$ – берафор; β – бета-ферон; γ – гамма-ферон.

Основними проблемами при використанні цих високодозованих препаратів IFN є: виражені побічні впливи; сенсibiliзація пацієнтів при довготривалих курсах; дороговартість цих препаратів.

Препарати інтерферону розглядають перш за все, як імуномодулятори, які впливають на процес диференціювання, а також функціональну активність клітин імунної системи, особливо Т-лімфоцитів, моноцитів і макрофагів. В результаті дії інтерферону підвищується імунне розпізнавання антигенів, посилюється фагоцитарна і цитолітична функція, направлена на елімінацію збудника або антигенно- змінені клітини.

При вірусних захворюваннях клінічне застосування препаратів інтерферону визначається специфікою патологічного процесу и повинно бути достатнім для прояву імуностимульованої і імунокорегульованої дії.

Вважається, що утворення ендogenous інтерферону є більш фізіологічним процесом для людини, ніж постійне введення великих доз препаратів інтерферону, які властиві швидко виводитись з організму.

Однією з найбільш перспективних груп препаратів, які мають лікувальну дію по відношенню до герпетичної інфекції є група препаратів з інтерфероніндукувальною активністю — індуктори інтерферону.

Індуктори інтерферону, на відміну від екзогенних препаратів рекомбінантних IFN, не призводять до утворення в організмі пацієнта антитіл до IFN, а також є низькоалергійними.

Індуктори інтерферону викликають пролонговану продукцію ендogenous IFN у фізіологічних дозах, що є достатньою для досягнення профілактичних та терапевтичних ефектів.

Синтетичні сполуки:

- Низькомолекулярні ароматичні вуглеводи – Аміксин, Арбідол, Циклоферон;

- Полімери (двохспірально РНК) - Полудан

Природні сполуки:

- Низькомолекулярні (поліфеноли) – Госіпол (Мегасін, Саврац, Рогасін);

- Високомолекулярні похідні поліфенолів – Кагоцел;

- Полімери – сполуки двухспіральної РНК (Ларифан, Ридостін).

Індуктори інтерферону в залежності від динаміки синтезу інтерферону відносять до «ранніх» і «пізніх». «Ранні» індуктори викликають синтез високих меж ендогенних IFN через 4-18 годин, які знижуються через 24-48 години (Циклоферон, Арбідол). «Пізні» індуктори викликають синтез ендогенних IFN з піком активності через 18-24 г., поступово знижуючись на 120годину (Кагоцел, Аміксин- ч/з 72 год.).

Вони володіють противірусним та імунокорегувальним ефектом, що дозволяє віднести їх до препаратів нового покоління універсально широкого спектру дії.

Одним із представників даної групи є Кагоцел, який складається з солей натрію, сополімеру карбоксиметил-в-D-глюкози (карбоксиметилцелюльоза) та госіполу. Сама карбоксиметилцелюльоза активності не має, а з введенням в молекулу госіполу утворює нову сполуку з високою біологічною активністю. Даний гетероцепний полімер на основі целюлози, отриманий з рослинної серовини (хлопчатник) шляхом хімічного синтезу.

Він є пероральним індуктором інтерферону, викликає синтез ендогенних IFN- α и IFN- β з піком активності через 18-24 годин з наступною циркуляцією до 4-5 днів. Кагоцел регулює вироблення імунокомпетентними клітинами інших цитокінів, які приймають участь в противірусному захисті. Препарат нерозчинний, діє на рівні тонкого кишківника, безпечний, нетоксичний, без побічних ефектів. Продукцію інтерферону препарат викликає

в Т- і В- лімфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фібробластах, ендотеліальних клітинах. Може довготривало знаходитись в кишечнику, оскільки активна хімічна група зв'язана з целюлозою – це забезпечує довготривалу дію і покращує імунітет слизових. В кишечнику максимум продукції інтерферону відмічається через 4 години, а в сировотці крові - через 48 годин і триває 4-5 діб.

У літературі є повідомлення щодо ефективного застосування для лікування герпетичної інфекції специфічних протигерпетичних імуноглобулінів як у монотерапії, так і в комбінації з хіміопрепаратами і вакцинотерапією [95,107,109,133,172,174].

Особливе місце у лікуванні рецидивного герпесу належить вакцинотерапії. Цей метод лікування подовжує ремісію аж до повного припинення рецидивів і забезпечує в подальшому більш легкий перебіг захворювання. Але вчені вважають, що максимально ефективною може бути лише вакцина, створена з аутоштаму вірусу. Також використання вакцини несе певну загрозу виникнення аутоімунної реакції, частіше всього – демієлінізуючих захворювань ЦНС [6,7,107,113].

Цікавими є препарати з поєднаною імуномодулювальною і етіотропною дією, що здатні припинити реплікацію вірусу та відновити стан імунної системи. Яскравим прикладом є ізопринозин [67,139].

Для місцевого симптоматичного лікування герпесу порожнини рота і губ використовують також розчини антисептиків та ферментних препаратів [39,40,41].

Сучасні тенденції у лікуванні хронічних інфекційних захворювань полягають у розділенні терапевтичного впливу на етапи хвороби. При цьому лікувальна тактика на кожному етапі обумовлена патогенетичними механізмами розвитку захворювання і індивідуальним імунологічним станом пацієнта [114,117,120].

Враховуючи тривалий перебіг захворювань, значне порушення гомеостатичних механізмів, в терапевтичній тактиці починають надавати

перевагу комплексності та поетапності лікувальних заходів при максимальній індивідуалізації схем терапії [104,131,132,139,140].

За останні роки з'явилися десятки антивірусних препаратів, проте проблема профілактики і лікування простого герпесу залишається актуальною та потребує пошуку нових лікарських засобів.

Лікування рецидивного герпесу є досить складним процесом. Під час цього захворювання відбуваються значні зміни в імунній системі і в організмі. Зважаючи на це, нашу увагу привернули вітчизняні імуномодулюючі препарати групи Ербісолу, що мають багатоспрямовану дію. Препарати класу Ербісол відрізняються між собою співвідношенням продуктів гідролізу тваринної ембріональної тканини:

Препарат Ербісол має в своєму складі 50% периферійних компонентів клітинних мембран, 30% водорозчинних внутрішньо- та зовнішньоклітинних компонентів (екстракт тканини); 20% інтегральних компонентів клітинних мембран;

На відміну від Ербісолу Ербісол-Ультрафарм має в своєму складі 50% інтегральних компонентів клітинних мембран, 45% периферійних компонентів клітинних мембран та 5% водорозчинних внутрішньо- та зовнішньоклітинних компонентів (екстракт тканини).

Фармалогічна активність препаратів групи Ербісолу визначається вмістом в них низькомолекулярних біологічно активних пептидів. Вони активують природні, еволюційно сформовані контролюючі системи організму, які відповідають за пошук та видалення патологічних змін. Однією з таких систем є імунна система, яку препарати групи Ербісолу активують на прискорення відновлення пошкоджених та ліквідування аномальних клітин та тканин.

В основу утворення препаратів покладені результати, які були отримані в ході проведення досліджень по вивченню механізму активації процесів регенерації органів та тканин тварин. Автором концепції О.М.Ніколаєнко було показано, що на поверхні більшості клітин тварин розташовані специфічні

мембранні глікопротеїни («Маркери фізіологічного стану клітин»). Вони визначають імуногенність тканини та забезпечують процес передачі інформації про зміни фізіологічного стану клітин. При нормальному стані клітини «сигнальні» ділянки цих маркерів для імунної системи організму непомітні, але при патологічних процесах змінюється конформація їх вуглеводного компоненту та відповідно імуногенність молекули. Ці зміни є сигналом тривоги, на який негайно реагує імунна система [46,47].

Головний модулювальний ефект препарату проявляється, перш за все, через дію на макрофагальну ланку. Вона відповідає за репарацію пошкоджених клітин та відновлення функціональної активності органів та тканин. Препарат діє також через НК-клітини та Т-кіллери, які відповідають за знищення пошкоджених, не здатних до репарації або аномальних клітин (мутантних, злоякісних, клітин-вірусоносіїв).

В той же час Ербісол має імунокорегуючу дію. При порушеннях імунологічного стану він сприяє його нормалізації, активуючи Т-клітини. Активуються не тільки Т-хелпери і Т-кіллери, але й Т-супресори, які пригнічують активність В-лімфоцитів. Ербісол потенціює дію антибіотиків та зменшує їх токсичну побічну дію [14,56,58].

Особливостями препарату Ербісол, за даними розробників, є здатність:

- впливати не стільки на дане захворювання, скільки активувати внутрішні резерви організму в цілому та системи, що контролюють внутрішній гомеостаз організму. Однією з них є імунна система, яка в значній мірі точніше знаходить осередок пошкодження без впливу зовні та усуває не тільки патологічний процес, але й захворювання, які його супроводжують;
- впливати на цілий комплекс різних патологічних станів, контроль над якими здійснюється в рамках компетенції імунної системи. В першу чергу, клітин макрофагального ряду, НК-клітин, Т-кіллерів, а також Т-супресорів, які забезпечують їх роботу;
- впливати тільки на хворий орган та залишатися практично інертним для здорових, не викликаючи побічних ефектів. Тобто препарати не

шкідливі, не викликають лікарських отруєнь при передозуванні або довготривалому застосуванні.

Отже фармакологічні властивості та активність Ербісолу визначаються вмістом в ньому біологічно активних пептидів, специфічних глікопептидів. Вони активують імунну систему на пошук та ліквідацію патологічних змін в органах та тканинах. Препарат впливає на процеси перекисного окислення ліпідів в мембранах гепатоцитів при інтоксикації.

При нормалізації параметрів гомеостазу, вплив препарату на організм стає мінімальним з корекцією ефекту за принципом зворотного зв'язку. Ербісол відноситься до нетоксичних речовин, не має кумулятивних властивостей, не викликає алергійних, канцерогенних, мутагенних ефектів [45,46,94].

На даний час в Україні накопичений достатній досвід використання препаратів Ербісолу в лікуванні загальносоматичних захворювань. Особлива ефективність відмічається в лікуванні гострих та хронічних гепатитів різної етіології, в тому числі вірусної, ерозивно-виразкових захворюваннях шлунково-кишкового тракту, трофічних виразок, травматичних, післяопераційних ран, при переломах, цукровому діабеті, онкології. В стоматології Ербісол застосовували для лікування генералізованого пародонтиту та червоного плескатою лишаю [56,58]. При вірусних гепатитах Ербісол активує Т-кілери та індукує синтез інтерферону, що прискорює елімінацію вірусу. Також він активує процеси регенерації печінки та нормалізує її антиоксидантну функцію. Покращання загального стану організму відмічається вже на третю-четверту добу після застосування препарату [18,46].

Таким чином, аналізуючи дані різних авторів, можна вважати, що Ербісол являється імуномодулятором, що здатний повертати імунний статус до збалансованого стану.

Тому перспективність застосування препарату Ербісол в клінічній стоматології в комплексному лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота є очевидною та визначається унікальним поєднанням в його

механізмі дії м'якого імуномодулюючого впливу та нормалізації регенераторно-репаративних процесів.

Резюме. При значному асортименті сучасних противірусних препаратів - лікування рецидивного простого герпесу залишається складним завданням. Перевага надається хімічним етіотропним препаратам (але вони не мають протирецидивного впливу) та рекомбінантним інтерферонам (викликають побічні ефекти та швидко виводяться з організму). Розробляються схеми лікування індукторами ендогенного інтерферону- γ .

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень

За період з 2004 по 2006 рік у відділення захворювань слизової оболонки порожнини рота стоматологічної клініки НМУ імені О.О.Богомольця із захворюваннями слизової звернулося 1597 осіб, хворих на простий герпес, серед них переважали особи молодого віку – 958 чоловік (59,99%), а осіб старших вікових груп було значно менше – 639 чоловік (40,01%).

Для підбору хворих для дослідження провели анкетування 658 осіб молодого віку з РПГ (Додаток А). Для подальшого обстеження було відібрано 150 осіб віком від 18 до 35 років (група молодого віку згідно вікової класифікації геронтологів, 1972 рік). Під час формування груп із цих хворих були виключені особи, що приймали гормональні препарати, антибіотики, імунотропні препарати та мали пухлини або аутоімунні захворювання. Тому під нашим спостереженням перебувало 105 хворих на рецидивний герпес слизової рота і губ віком від 18 до 35 років, обстеження і лікування яких здійснювали амбулаторно у відділенні захворювань слизової оболонки порожнини рота стоматологічної клініки Національного медичного університету та обстежували в лабораторії імунології, патоморфології, біохімії інституту урології, інституту травматології та ортопедії, інституту оториноларингології АМН України.

Обстеження хворих проводили в період загострення (до лікування), після курсу лікування та в період ремісії захворювання.

Контрольну групу склали 30 практично здорових людей аналогічного віку, які протягом тривалого часу (більше 10 років) не мали рецидиву герпесу.

Для проведення дослідницької роботи були виділені наступні етапи:

I – перший етап клініко-лабораторного дослідження:

На першому етапі були поставлені наступні завдання:

1. Визначення особливостей клінічного перебігу рецидивного простого герпесу у осіб молодого віку.

2. Верифікація діагнозу рецидивного простого герпесу слизової рота і губ.

Для цього використовували такі методи дослідження:

- збір анамнезу;
- об'єктивний огляд;
- цитологічне дослідження;
- ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція);
- ІФА (імуноферментний аналіз).

II – другий етап – з'ясування порушень патогенетичних механізмів характеру перебігу рецидивного простого герпесу.

Для цього хворим було проведене поглиблене імунологічне дослідження показників місцевого та системного імунітету і цитокінового фону організму в рецидиві та ремісії захворювання.

Для цього визначали наступні показники:

- визначення індексу гігієни за Федоровим-Володкіною;
- РАМ (реакція адсорбції мікроорганізмів);
- sIgA, лізоциму, рН ротової рідини;
- гуморальної ланки системного імунітету;
- клітинної ланки системного імунітету;
- цитокінового фону.

III – третій етап – етіопатогенетична корекція виявлених порушень в комплексній терапії рецидивного простого герпесу слизової рота та губ у осіб молодого віку та оцінка ефективності проведеного лікування.

З цією метою для лікування хворих були обрані вітчизняні препарати Ербісол та Ербісол-Ультрафарм, що мають імуномодулювальну активність, протизапальну дію та стимулюють репаративні процеси.

На цьому етапі використовували попередні клініко-лабораторні методи дослідження та проводили диспансерне спостереження за хворими.

Для уніфікації даних клінічного обстеження була розроблена спеціальна анкета опитування хворого на рецидивний герпес (додаток А).

У всіх хворих до початку лікування вивчали скарги, проводили поглиблений збір анамнезу захворювання і анамнезу життя. Всім хворим було проведене стоматологічне обстеження, яке складалось із зовнішнього огляду хворого, обстеження органів порожнини рота. Звертали увагу на зовнішній вигляд пацієнта, симетричність обличчя, його конфігурацію, колір, наявність на шкірі обличчі елементів ураження та їх характер. Визначали стан регіональних лімфатичних вузлів.

Огляд органів порожнини рота починали з обстеження червоної кайми губ і кутів рота. При цьому відмічали рельєф, розміри, наявність та характер елементів ураження. Потім послідовно досліджували присінок рота, слизову оболонку щік, піднебіння, дно порожнини рота, ясна, зубні ряди.

При обстеженні слизової оболонки рота звертали увагу на її колір, зволоженість, наявність елементів ураження та їх характер (кількість елементів, їх розміщення, межі патологічного процесу, відношення до навколишніх тканин, колір, характер поверхні ураження, рельєф). Стан гігієни порожнини рота визначали за методикою Федорова-Володкіної (1971), рівень неспецифічної резистентності слизової оболонки порожнини рота – (РАМ) за методикою М.Ф.Данилевського, Т.А.Біленчук (1985). Проводили огляд язика, який віддзеркалює стан організму. Вивчали форму, розмір, зволоженість, чутливість, забарвлення, характер розподілу і розвитку сосочків язика з метою

дообстеження у гастроентеролога і інших інтерністів. За показаннями хворих консультували гастроентеролог, отоларинголог, ендокринолог, окуліст, невропатолог, дерматолог, гінеколог.

Діагноз захворювання встановлювали на підставі характерної клінічної картини, анамнезу життя та захворювання з урахуванням сукупності основних та додаткових критеріїв.

У наших спостереженнях герпетичні ураження локалізувалися або тільки на губах (верхня і нижня окремо, або обидві разом), кути рота або тільки слизова оболонка рота.

До поширеного ураження відносили ті випадки, коли патологічний процес охоплював дві, три ділянки щелепно-лищевої області. Тобто, наприклад, до уражень червоної кайми приєднувались ураження слизової рота і слизової оболонки носа та крила носа, шкіра навколо ротової ділянки.

Також зустрічались випадки поєднання герпетичних уражень щелепно-лищевої області з ураженнями герпесом шкіри інших частин тіла чи кінцівок та геніталій.

Ступінь тяжкості перебігу захворювання визначали на підставі наступних критеріїв: кількості рецидивів протягом одного року; схильності до наростання кількості рецидивів; середньої тривалості рецидивів та поширеності ураження. Відповідно виділяли: легкий, середній та тяжкий ступінь перебігу рецидивного герпесу:

- легкий ступінь – 1-2 рецидиви протягом 1 року;
- середній ступінь – 3-4 рецидиви на рік;
- тяжкий ступінь – більше 5 рецидивів за 1 рік чи перманентний перебіг

(табл. 2.1).

Розподіл хворих на рецидивний герпес слизової рота і губ залежно від ступеня тяжкості захворювання (абс, %)

Ступінь тяжкості рецидивного герпесу	Вік від 18 до 35 років				Всього	
	чоловіки		жінки			
	абс	%	абс	%	абс	%
Легкий	5	4,8	9	8,57	14	13,3
Середній	13	12,4	40	38,1	53	50,5
Тяжкий	10	9,5	28	26,7	38	36,2
Всього	28	26,7	77	73,3	105	100

Із таблиці 2.1 видно, що серед загальної кількості обстежених хворих на рецидивний простий герпес більшу чисельність складають жінки – 77 осіб (73,3%), а чоловіків – значно менше – 28 осіб (26,7%). Легкий ступінь перебігу зустрічався тільки у 14 осіб (13,3%), із яких було 9 жінок (8,57%) та 5 чоловіків (4,8%). Тяжкий ступінь перебігу захворювання був у 38 осіб (36,2%), із них у 28 жінок (26,7%) та 10 чоловіків (9,5%). Найбільша кількість осіб – 53 (50,5%) була із середнім ступенем тяжкості перебігу, серед яких було 40 жінок (38,1%) та 13 чоловіків (12,4%). Тобто найбільша кількість хворих була із середнім та важким ступенем перебігу, а найменша – із легким, серед яких в усіх групах переважають жінки. На нашу думку, такий розподіл може бути пов'язаний з обтяженим анамнезом хвороби та життя. А невелика кількість чоловіків серед досліджуваних пов'язана тільки з їх незвертанням за медичною допомогою.

Аналізуючи клінічний перебіг рецидивного герпесу слизової рота і губ у осіб молодого віку, оцінювали вираженність ознак інтоксикації; характер і тривалість температурної реакції; залучення інших анатомічних ділянок; наявність і тривалість регіонарного лімфаденіту; 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.

2.2. Клініко-лабораторні методи досліджень

В типових випадках встановлення діагнозу рецидивного герпесу слизової рота і губ не представляє особливих труднощів для лікарів-стоматологів. Тому клінічній діагностиці в цьому випадку відводять провідне місце, а за допомогою лабораторних методів уточнюють діагноз.

Всім хворим проводили загальний аналіз периферійної крові, цитологічне дослідження ділянки ураження слизової, імунологічні дослідження крові та ротової рідини.

Обсяг проведених досліджень представлений у таблиці 2.2.

На I етапі дослідження для підтвердження діагнозу та визначення активності запального процесу використовували цитологічне дослідження. Препарати з елементів ураження готували за традиційними методиками Кимеле Е.В. (1984).

Для верифікації діагнозу визначали ПЛР з ділянки ураження та ІФА сироватки крові за методикою твердофазного методу ELISA.

Метод ПЛР. ПЛР–діагностику проводили за допомогою комплексів «АмпліСенс» (Росія) для ампліфікації ділянок ДНК ВПГ-1 та 2 типів. Суть методу полягає у багаторазово повторюваних циклах синтезу специфічної ділянки ДНК-мішені в присутності термостабільної ДНК- полімерази,

Таблиця 2.2

Обсяг проведених досліджень

Вид дослідження	Кількість досліджень				
	Хворі			Прак- тично здорові	Разом
	до лікування	після лікування	ремісія		
Анамнестичний	105	105	105	30	345
Клінічне обстеження	105	105	105	30	345
Цитологічне дослідження ділянки ураження	105	105	-	-	210
Реакція адсорбції мікроорганізмів (РАМ)	105	105	105	30	345
Молекулярно-генетичні дослідження - ПЛР	105	105	-	-	210
Імуноферментний аналіз (ІФА)	105	105	105	30	345
Дослідження імунологічних показників ротової рідини	105	105	105	30	345
Загальне дослідження периферійної крові	105	105	105	30	345
Дослідження імунологічних показників периферійної крові	105	105	105	30	345

дезоксинуклеозидтрифосфатів, відповідного сольового буферу та олігонуклеозидних затравок-полімерів, які визначають межі ампліфікованої ділянки ДНК-мішені. Кожний цикл складався з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії при температурі 94°C відбувалося розділення ланцюгів ДНК, на другій при температурі 50-65°C – приєднання (відпал) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені, й на третій при температурі 72°C – синтез ланцюгів ДНК за допомогою подовження праймера в напрямку від 5' - кінця до 3' кінця нитки ДНК. У кожному циклі здійснювалось подвоєння кількості копій ампліфікованої ділянки, що дозволило за 25-40 циклів напрацювати фрагмент ДНК, обмежений парою відібраних праймерів у кількості, достатньої для її детекції за допомогою електрофорезу [34,48,96,202].

Метод імуноферментного аналізу. Для виявлення маркерів ВПГ-інфекції в крові хворих використовували метод ІФА, який базується на феномені АГ+АТ і виконується за допомогою рідиннофазової та твердофазової методології [8,50,66,80,96]. Для твердофазного ІФА були використані тести «Інтипо Сотв 11» (Ізраїль). Рідиннофазова ІФА проводилась за допомогою діагностичних імуноферментних тест-систем «Векто ВПГ-IgM-стрип», «Векто ВПГ-IgG-стрип» (Росія).

Для визначення IgM та IgG до ВПГ-1 та 2 на першій стадії аналізу контрольні зразки інкубували іммобілізованими антигенами ВПГ-1, ВПГ-2. Антитіла до збудника з'єднувались з іммобілізованим антигеном. Матеріал, який не зв'язався видаляли відмиванням. Імуноглобуліни, які зв'язались, виявляли при інкубації з кон'югатом антитіл до IgM та до IgG людини з пероксидазою хрому. Після другої відмивки кількість кон'югату, який зв'язався, визначали кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину. Реакцію зупиняли додаванням розчину сірчаної кислоти та вимірювали оптичну щільність (ОЩ) розчину в лунках при довжині хвилі 450 нм. Норма ОЩ у контрольній групі IgM до антигену ВПГ – 0,4нм, IgG – 0,24-0,40 нм.

Таким чином, за допомогою ІФА можна не тільки виявити АТ до ВПГ, але й зробити припущення про перебіг інфекції: гострий чи рецидив [103,126,180].

2.3. Методи дослідження імунного статусу хворих на рецидивний простий герпес

2.3.1. Методи визначення місцевої резистентності слизової рота

Реакція адсорбції мікроорганізмів. Для визначення загального місцевого статусу хворих та неспецифічної резистентності слизової рота визначали реакцію адсорбції мікроорганізмів (РАМ) епітеліальними клітинами за методикою М.Ф.Данилевського,Т.А.Біленчук (1985). Залежно від кількості адсорбованих мікроорганізмів клітини ділили на 4 групи:

1 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких мікроорганізми не виявлені, або зустрічались дуже рідко;

2 група – адсорбція епітеліальною клітиною 5-25 мікроорганізмів;

3 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких адсорбовано від 26-50 мікроорганізмів;

4 група – епітеліальні клітини, на поверхні яких адсорбовано більше 50 мікроорганізмів (у вигляді «мурашника»).

Першу і другу групу відносили до РАМ-негативних, третю і четверту – до РАМ-позитивних. Потім визначали відсоток клітин з позитивною та негативною РАМ. За відсотком позитивної РАМ визначали неспецифічну резистентність слизової рота. При активності РАМ 70% і вище –

функціональний стан слизової вважали як добрий; при 31-69% - задовільний; при 30% і нижче – незадовільний.

Методи визначення sIgA, лізоциму та рН. Для визначення секреторного sIgA, лізоциму та рН ротову рідину збирали натще протягом 10 хвилин шляхом спльовування в пробірку. Після цього пробірку зберігали на холоді. Стан місцевого імунітету визначали реакцією простої радіальної імунодифузії в гелі по G.A.Mancini (1965). Рівень секреторного імуноглобуліну A(sIgA) визначався із застосуванням моноспецифічної сироватки проти секреторного IgA людини («БИОМЕД», Росія).

Вміст лізоциму в ротовій рідині визначали за методом Lowry і співавт. (1951 р.). В основу методу покладена задатність лізоциму ротової рідини розщеплювати полісахариди клітинної оболонки бактерії *Micrococcus lysodeicticus*. Активність ферменту визначають нефелометрично за змінами помутніння суспензії *Micrococcus lysodeicticus*.

рН ротової рідини, зібраної натщесерце вимірювали за допомогою рН-метра.

2.3.2. Методи дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету

Метод проточної лазерної цитометрії. Оптико-електронні прилади дозволяють визначити розміри клітин і виявляти зв'язані з клітинами мічені флюорохромом антитіла, отримали широке розповсюдження в останні 15 років. Можна вважати доказаною ефективність цих приладів як інструменту для аналізу гетерогенності лімфоцитів за фенотипом (антигенним маркером) і за функціональними особливостями.

Принцип методу полягає в тому, що антигени клітинної поверхні маркують специфічними мкАТ, кон'югованими з флюорохромом. Завись досліджуваних клітин вводять через форсунки під тиском в оптичну систему приладу. Потік клітин потрапляє під сфокусований на потоці лазерний промінь. Світло лазера ініціює флюоресценцію флюорохрома, котра сприймається фотоелектричними детекторами, а електричні сигнали

аналізуються комп'ютером. Таким чином можна отримати різні групи характеристик досліджуваних клітин.

За характером розсіювання світла під малим кутом можна визначити розмір клітини. В порівнянні з живими, мертві клітини дають менший сигнал переднього розсіювання. Таким шляхом, можна розрізнити еритроцити й клітини, що містять ядра.

При розсіюванні світла під кутом 90° можна визначати клітини з більшим вмістом цитоплазматичних гранул або інших клітинних органел. Такі клітини розсіюють більше світла, чим еритроцити і лімфоцити. Одночасний вимір переднього й 90 -градусного (бічного) розсіювання дозволяє ідентифікувати лімфоцити, моноцити і гранулоцити. Відомо, що флюоресцеїн легко приєднується до антитіл. Таким кон'югованими флюоросцеїнами (FITC) мкАТ можна позначити клітини, що несуть поверхневі антигени, до яких специфічні дані антитіла.

Другий відомий хромофор В-фікоеритрин (PE) також здатний ефективно збуджуватися світлом з довжиною хвилі в 488 нм. Однак фікоеритрин дає емісію з довжиною хвилі близько 575 нм, що приблизно на 50 нм перевищує максимум емісії флюоресцеїна. Ці характеристики в сполученні з високим рівнем люмінесценції роблять фікоеритрин майже ідеальним флюорохромом для лазерної проточної цитометрії. Підібравши відповідні оптичні фільтри, можна диференціювати емісії фікоеритрину й флюоресцеїна й використовувати обидва флюорохрома для мітки мкАТ одночасно.

Сигнали, що надходять до детекторів, після відповідного посилення виводяться на екран дисплея комп'ютера у вигляді гістограм [127,62].

Для виявлення специфічних антигенних маркерів клітин, мононуклеари периферійної крові хворих на рецидивний герпес забарвлювали в прямому імунофлюоресцентному тесті.

В дослідженні використовували різні панелі моноклональних антитіл, мічених флюоресцеїном та фікоеритрином. Перелік моноклональних антитіл,

які використовувалися для визначення CD антигенів, що експресовані на клітинах периферійної крові, наведений у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Перелік моноклональних антитіл, що використовували в дослідженнях

CD	Маркер	Виробник
CD3	Т-лімфоцити	ДАКО
CD4	Т-лімфоцити хелпери/індуктори	
CD8	Т-лімфоцити кілери/супресори	
CD16	НК-клітини (природні кілери)	
CD19	В-лімфоцити	

В планшети розкапували по 5 мкл вищеназваних антитіл, додавали по 30 мкл крові, ретельно перемішували за допомогою трусу 3 секунди та інкубували в темноті при кімнатній температурі 30 хвилин. Потім додавали 200 мкл лізуючого розчину та протягом 8 хвилин тримали на холоді при 4°C. Після центрифугування надосадок вилучали, додавали 200 мкл буферного розчину з азидом натрію, перемішували та тричі відмивали буфером за допомогою центрифугування. Фіксували осад параформальдегідом (2% параферм розбавляли 1:1 буфером та додавали 200 мкл в кожен лунку). Планшети зберігали в холодильнику при 4°C до тестування за допомогою цитофлуориметру FACScan (Becton Dickinson).

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 2000 з пакету Microsoft Office 2000.

Метод імуноферментного аналізу. Рівень сироваткових цитокінів (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10) визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) [50,66,80]. Для визначення концентрації цитокінів використовували набори тест-систем фірм «Immunotech» та «Diacclone» (Франція).

В 96-луночкові планшети добавляли по 100 мкл «нульової дози» із набору в відповідні лунки для побудови стандартної кривої. В інші лунки добавляли по 50 мкл досліджуваної сироватки. Потім в кожен лунку вносили по 25 мкл крольчихиних поліклональних антитіл. Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 3-х годин. Лунки 5 разів ретельно промивали буферним розчином і видаляли залишки промивної рідини. Після промивання в кожен лунку добавляли по 50 мкл кон'югату крольчихиних антитіл і лужної фосфатази. Інкубацію проводили при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Повторювали промивання планшети 5 разів і вносили в кожен лунку по 200 мкл приготованого хромогенного агента. Після останньої 20-хвилинної інкубації проводили визначення оптичної щільності стандартів і досліджуваних зразків сироватки за допомогою імуноферментного аналізатора «STAT-FAX-303 PLUS» (США) при довжині хвилі в 492 нанометра. Отримані результати статистично опрацьовували стандартною програмою Microsoft Excel.

Визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM, IgA проводили за загальноприйнятою методикою простої радіальної імунодифузії в гелі за G.A.Mancini.

2.3.3. Методи оцінки ефективності лікування

Клінічну ефективність лікування оцінювали за критеріями:

1) стан значного покращання: відсутність рецидивів під час лікування, скорочення періоду клінічних проявів, збільшення тривалості ремісії у 2 рази, порівняно з групою хворих на рецидивний герпес, яких лікували традиційними методами.

2) стан покращання: скорочення тривалості рецидивів, подовження періоду ремісії менш ніж у 2 рази, порівняно з групою хворих на рецидивний герпес, яких лікували традиційними методами.

3) стан незначного покращання - продовження тривалості періоду ремісії порівняно з групою з традиційним лікуванням не спостерігалось.

2.4. Статистична обробка отриманих результатів

Отримані результати оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «Medstat». Математичну обробку отриманих результатів проводили з врахуванням перевірки показників на нормальний розподіл і порівняння груп за виділеними ознаками з використанням тесту Колмогорова-Смірнова та критерія χ^2 -квадрат. Для статистичної обробки використовували параметричні критерії статистики – тест Стюдента и метод Шефе і непараметричні – критерій Уїлкоксона, аналіз Крускала-Уолліса. Для порівняння залежностей використовували критерії Стюдента і Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$ [42,60,83,105].

Резюме. 1. Для верифікації діагнозу у хворих на рецидивний простий герпес слизової рота і губ під час рецидиву захворювання був визначений наступний алгоритм:

- а) збір анамнезу та клінічний огляд;
- б) проведення лабораторних досліджень:
 - цитологічного матеріалу з поверхні елементів ураження;
 - молекулярно-генетичні (ПЛР) для виявлення ДНК ВПГ-1/2 у матеріалі з елементів ураження;
 - визначення вмісту специфічних антитіл класів IgG до ВПГ-1.

2. Для оцінки стану системного імунітету у хворих під час рецидиву та ремісії захворювання проводили імунологічні дослідження I та II рівнів (повний обсяг імунограми та визначення цитокінового фону (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10)).

3. Для оцінки стану місцевого імунітету у хворих на простий герпес СОПР і губ під час рецидиву та ремісії визначали кількість секреторного ІgА та лізоциму в ротовій рідині, РАМ.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВНИЙ ПРОСТИЙ ГЕРПЕС СОПР І ГУБ

3.1. Клінічний перебіг рецидивного простого герпесу слизової рота і губ у осіб молодого віку

Під час виконання роботи було вибрано і обстежено 105 осіб, хворих на рецидивний герпес слизової рота і губ, віком від 18 до 35 років. Серед них було 77 (73,3%) жінок та 28 (26,7%) чоловіків. Вікову групу 18-24 років склали 20 осіб (19,0%): із них було 15 (14,25%) жінок та 5 (4,75%) чоловіків. У віковій групі 25-29 років було обстежено 33 (31,4%) особи: з яких 25 (23,79%) жінок та 8 (7,61%) чоловіків. Вікову групу 30-35 років склали 52 хворих (49,6%), серед яких було 37 (35,29%) жінок та 15 (14,31%) чоловіків. Розподіл обстежених хворих за віком та статтю представлений в табл.3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на рецидивний герпес за віком і статтю (абс, %)

Хворі на рецидивний герпес	Вік (років)						Разом	
	18-24		25-29		30-35			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Жінки	15	14,25	25	23,79	37	35,29	77	73,33
Чоловіки	5	4,75	8	7,61	15	14,31	28	26,67
Всього	20	19,0	33	31,4	52	49,6	105	100

Найбільшою віковою групою серед обстежених хворих були особи віком 30-35 років (49,6%), серед яких переважали жінки - 37 (35,29%) осіб проти 15 (14,31%) чоловіків.

Загалом кількість осіб жіночої статі, хворих на рецидивний герпес переважає над кількістю чоловіків у кожній віковій групі.

Діагноз «Рецидивний герпес» [39,40] встановлювали на підставі оцінки даних анамнезу, клінічного перебігу захворювання, характеру уражень слизової рота і губ, диференціальної діагностики з подібними захворюваннями та результатів додаткових лабораторних методів діагностики (Додаток Б).

Вивчення розподілу пацієнтів залежно від ступеня тяжкості показало, що найчастіше виявлений середній ступінь тяжкості перебігу захворювання - 53 особи (50,5%), менше зустрічався легкий - 14 осіб (13,3%) та тяжкий – у 38 осіб (36,2%) (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл обстежених хворих різних вікових груп залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання (абс, %)

Ступінь тяжкості	Вік хворих (років)						Разом	
	18-24		25-29		30-35			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Легкий	6	5,7	5	4,8	3	2,9	14	13,3
Середній	9	8,6	20	19,03	29	27,6	53	50,5
Тяжкий	5	4,8	8	7,6	20	19,04	38	36,2
Всього	20	19,05	33	31,43	52	49,52	105	100

Порівняння ступенів тяжкості рецидивного герпесу залежно від віку виявило особливості у кожній групі. Так у осіб 18-24 років найчастіше виявлений середній ступінь тяжкості (8,6%), рідше - у 6 осіб зустрічався легкий (5,7%) та тяжкий перебіг у 5 осіб (4,8%). У віковій групі 25-29 років також переважали пацієнти з середнім ступенем тяжкості (20 осіб - 19,03%),

нижчими є питома вага хворих з легким (5 осіб - 4,8%) та тяжким ступенем (8 осіб - 7,6%). У віковій групі 30-35 років також домінував середній ступінь тяжкості (29 осіб - 27,6%), практично не зустрічався легкий (3 особи - 2,9%), а тяжкий був значно виражений (20 осіб - 19,04%) пацієнтів.

Таким чином, можна відмітити тенденцію до зростання ступеня тяжкості РППГ залежно від віку та тривалість «стажу» захворювання.

За нашими спостереженнями у всіх пацієнтів були виявлені провокуючі фактори, що сприяли виникненню рецидивів простого герпесу слизової рота і губ. У них також виявлені захворювання шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів та органів дихання. Ці провокуючі фактори рецидивів простого герпесу слизової рота і губ наведені у таблиці 3.3.

Із таблиці видно, що рецидиви простого герпесу зазвичай виникали внаслідок переохолодження (90,5%), перенесених застудних захворювань (ГРЗ, ГРВУ) (55,7%), а особливо загострення загальносоматичних захворювань: травної (61,9%), дихальної систем (5,71%), ЛОР-органів (8,57%) та різкої зміни клімату (32,4%). Досить часто (93,3%) рецидив простого герпесу виникав від поєднаної дії декількох факторів, що можна пояснити більш різким зниженням реактивності організму. Після лікування у стоматолога рецидив виникав у 20,9%, що можливо пояснити травмуванням слизової та у медичного персоналу – у 5,7% в результаті порушень правил асептики та антисептики.

Аналізуючи отримані анамнестичні дані хворих на рецидивний герпес слизової рота і губ вдалося виявити деякі особливості його перебігу, зокрема найбільш імовірний вік виникнення перших проявів захворювання залежно від ступеня тяжкості (таблиця 3.4).

Таблиця 3.3

Провокуючі фактори рецидивів простого герпесу слизової рота і губ (%)

Провокуючі фактори	Частота, %
Переохолодження	90,5
Наявність загострень супутніх захворювань ШКТ, дихальної системи, ЛОР-органів	76,2
Застудні захворювання (ГРЗ, ГРВУ)	55,7
Різка зміна клімату	32,4
Лікування у стоматолога, стрес, мікротравма	20,9
Емоційний стрес	17,1
Перевтома	7,6
Менструація	7,6
Професійні шкідливості (у медичного персоналу в результаті порушень правил асептики та антисептики)	5,7
Шкідливі звички (закушування губ, вживання алкоголю, паління)	5,7
Поєднання кількох факторів	93,3

Таблиця 3.4

Залежність ступеня тяжкості від строків виникнення первинних проявів захворювання у обстежених хворих (абс, %)

Ступінь тяжкості перебігу	Вік початку хвороби						Разом	
	6-8 років		10-12 років		18-20 років		абс	%
	абс	%	абс	%	абс	%		
легкий	3	2,86	3	2,86	8	7,62	14	13,3
середній	20	19,05	30	28,57	3	2,86	53	50,5
тяжкий	18	17,14	17	16,19	3	2,86	38	36,2
Всього	41	39,05	50	47,62	14	13,33	105	100

Було виявлено, що у пацієнтів з легким ступенем тяжкості рецидивного герпесу перші прояви захворювання найчастіше виникали у віці 18-20 років - 8 осіб (7,62%), і дуже рідко у віці 10-12 років та 6-8 років по 3 особи (3,86%). У пацієнтів з середнім ступенем тяжкості найчастіше захворювання виникало в 10-12 років 30 осіб (28,57%), менш частіше у віці 6-8 років 20 осіб (19,05%) та у віці 18-20 років 3 особи (2,86%). Для пацієнтів з тяжким перебігом РПГ характерне виникнення захворювання у віці 6-8 та 10-12 років: відповідно 18 осіб (17,14%) та 17 осіб (16,19%). Дуже рідко воно виникало у віці 18-20 років - 3 особи (2,86%).

Таким чином простежується тенденція до більшої вірогідності виникнення рецидивного герпесу важкого ступеня перебігу у віці 6-12 років (33,4%), значно менше він виникає у віці 18-20 років (2,86%).

Вивчення тривалості захворювання у обстежених хворих показало, що у 20 осіб (19,05%) захворювання тривало 1-2 роки, у 53 осіб (50,48%) – 3-5 років і у 32 осіб (30,48%) – перевищувала 6-10 років (табл. 3.5)

Таблиця 3.5

Тривалість захворювання у обстежених хворих (абс, %)

Ступінь тяжкості	Тривалість захворювання						Разом	
	1-2 роки		3-5 років		6-10 років			
	абс	%	абс	%	абс	%	%	абс
легкий	9	8,57	3	2,86	2	1,91	14	13,3
середній	8	7,62	35	33,34	10	9,53	53	50,5
тяжкий	3	2,86	15	14,29	20	19,05	38	36,2
Всього	20	19,05	53	50,48	32	30,48	105	100

У пацієнтів з тривалістю хвороби 1-2 роки найчастіше виявлений легкий ступінь перебігу РПГ - 9 осіб (8,57%), менш частіше середній - 8 осіб (7,62%), та тяжкий - 3 особи (2,86%) ступені тяжкості. При тривалості захворювання 3-5 років найчастіше виявлений середній ступінь тяжкості - 35 осіб (33,34%), дуже

рідко легкий - 3 особи (2,86%), а тяжкий зустрічається у 15 осіб (14,29%) хворих. Збільшення тривалості захворювання від 6 до 10 років супроводжувалось зростанням частоти тяжкого ступеня перебігу - у 20 осіб (19,05%) та середнього ступеня – у 10 осіб (9,53%) на фоні зниження частоти легкого – у 2 осіб (1,91%) ступеня тяжкості.

Таким чином, виявлено, що зі збільшенням тривалості виникнення захворювання на РПГ від 1-2 років до 6-10 років зростає ступінь тяжкості перебігу (від 19,05% до 30,48%).

Результати клінічного обстеження щодо залучення до патологічного процесу червоної кайми губ, слизової рота і шкіри та інших ділянок при різних ступенях тяжкості перебігу РПГ представлені у таблиці 3.6.

При легкому ступені тяжкості перебігу локалізація елементів ураження була, як правило, в межах однієї ділянки. Найчастіше уражалась червона кайма губ – у 12 осіб (11,42%) і тільки у 2-х осіб (1,90%) додатково була залучена до патологічного процесу слизова рота. При середньому ступені тяжкості крім червоної кайми губ – у 18 осіб (17,15%), спостерігалось поєднане ураження декількох ділянок, наприклад, червона кайма губ і СОПР була залучена у 14 осіб (13,33%), червона кайма губ и шкіра навколоротової ділянки – у 8 осіб (7,62%), язик і слизова рота у 7 осіб (6,67%), піднебіння і дужки – у 6 осіб (5,71%).

При тяжкому ступені перебігу до процесу завжди залучались декілька ділянок: у найбільшій кількості хворих – 8 осіб (7,62%) спостерігалось одночасне ураження червоної кайми губ, шкіри навколоротової ділянки, ясен, язика, слизової рота та у 7 осіб (6,67%) – червоної кайми губ, ясен, язика, СОПР. Достатньо частими були ураження піднебіння і дужок – у 7 осіб (6,67%), язика і слизової рота – у 6 осіб (5,72%), червоної кайми губ і слизової рота – у 6 осіб (5,72%), з меншою частотою вражалась червона кайма губ і шкіра навколоротової ділянки – у 4 осіб (3,81%). Таким чином, зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу захворювання простежується

Таблиця 3.6

Локалізація елементів ураження в залежності від ступеня тяжкості (абс,%)

Локалізація ураження	Легкий		Середній		Тяжкий		Разом	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Червона кайма губ	12	11,42	18	17,15	-	-	30	28,57
Червона кайма губ і СОПР	2	1,90	14	13,33	6	5,72	22	20,95
Червона кайма губ і шкіра навколоротової ділянки	-	-	8	7,62	4	3,81	12	11,43
Язик і СОПР	-	-	7	6,67	6	5,72	13	12,38
Піднебіння і дужки	-	-	6	5,71	7	6,67	13	12,38
Червона кайма губ, ясна, язик, СОПР	-	-	-	-	7	6,67	7	6,67
Червона кайма губ, шкіра навколоротової ділянки, ясна, язик, СОПР	-	-	-	-	8	7,62	8	7,62
Всього	14	13,33	53	50,5	38	36,21	105	100

зростання частоти поєднаних уражень при тяжкому ступені в порівнянні з легким, де уражується зазвичай одна ділянка, а саме з найбільшою частотою – червона кайма губ (11,42%). Якщо проаналізувати отримані дані загалом по групах, то червона кайма губ уражається тільки у 30 осіб (28,57%), а у 75 осіб (71,43%) спостерігаються різні поєднання ділянок ураження, та при тяжкому ступені перебігу у 15 осіб (14,29%) залучається до процесу найбільша кількість ділянок – 4-5 одночасно.

Такий розподіл мав вплив на вираженість загальних симптомів захворювання і продромальних явищ, болю, інтоксикації.

Продромальні явища у вигляді загального підвищення температури, ознобу, головного болю, погіршення самопочуття та свербіння, пощипування, болю, набряку в ділянці ураження напередодні та під час рецидиву були виявлені у 55,2% хворих з легким ступенем перебігу, у 76,2% хворих – з середнім, та у 85,4% хворих з тяжким ступенем перебігу.

100% хворих при всіх ступенях тяжкості захворювання відмічали біль в ділянці ураження, який характеризували як пекучий – 47,5% хворих, як свербіння – 62,5% хворих. Всі хворі відмічали посилення болю під час прийому їжі. Рецидиви супроводжувались явищами інтоксикації у 100% хворих з тяжким ступенем перебігу, у 72,5% хворих з середнім ступенем, і у 43,4% хворих з легким ступенем перебігу.

В усіх випадках слизова оболонка була гіперемована, набрякла, герпетичні пухирці висипали згруповано, швидко перетворювались на ерозії з поліциклічними обрисами і яскраво гіперемованим дном. При середньому і тяжкому ступенях перебігу висипання пухирців відбувалось в декілька етапів і в ділянці ураження одночасно спостерігались пухирці і ерозії (відповідно 75,2% і 95,5%). При легкому ступні після пухирцевих висипань утворювались ерозії.

Значний вплив на ступінь тяжкості перебігу захворювання та тривалість рецидиву мав розмір ділянки ураження (табл.3.7)

Залежність розміру ураження від частоти і тривалості рецидивів

Ступінь тяжкості	Кількість рецидивів на рік	Тривалість рецидиву (днів)	Розмір ділянки вогнища ураження (мм)
легкий (n=14)	1-2 рецидиви протягом року	7	2-4 мм в діаметрі, пухирці висипають одночасно
середній (n=53)	3-4 рецидиви за 1 рік	7-14	4-7 мм, пухирці висипають в 2-3 етапи «розповзаючись» в діаметрі
тяжкий (n=38)	більше 5 рецидивів за 1 рік або перманентний перебіг	14 і більше	7-15 мм і більше, висипання з'являються в декілька етапів, пухирці зливаються, утворюючи значні ерозивні поверхні

Кількість рецидивів протягом року при легкому ступені тяжкості найменша – 1-2 на рік, розмір ділянки вогнища ураження невеликий – 2-4 мм в діаметрі, пухирці висипають одночасно, а потім на їх місці утворюються ерозії з поліциклічними обрисами. Рецидив триває $7 \pm 0,2$ днів.

При середньому ступені тяжкості перебігу простого герпесу кількість рецидивів збільшується до 3-4 на рік, розмір ділянки вогнища ураження має тенденцію до збільшення від 4 мм до 7 мм, пухирці висипають в 2-3 етапи, ніби «розповзаючись» в діаметрі, тому одночасно спостерігається декілька видів елементів ураження – пухирці і поліциклічні ерозії. Тривалість рецидиву може збільшуватись до $14 \pm 0,3$ днів. При тяжкому ступені кількість рецидивів на рік може збільшуватись до 5 разів з тенденцією до перманентного перебігу. Розмір вогнища ураження збільшується до 15 мм і більше, висипання пухирців поетапне, вони зливаються, утворюючи потім значні, характерні ерозивні поверхні. Тривалість рецидиву може бути 14 днів і більше.

Аналіз вищенаведених даних дозволяє відмітити, що чим частіше виникає рецидив, тим більший розмір ділянки вогнища ураження і триваліший перебіг захворювання.

У всіх хворих на простий герпес відмічається сезонність захворювання.

Найчастіше рецидиви виникають навесні - 50,48% та восени - 24,76%, менше літом – 10,48% та зимою – 14,28% (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Сезонність захворювання рецидивним простим герпесом (абс, %)

Пора року	Ступінь тяжкості						Разом	
	легкий		середній		тяжкий			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Осінь	5	4,76	14	13,33	7	6,67	26	24,76
Зима	2	1,90	6	5,71	7	6,67	15	14,28
Весна	7	6,67	27	25,72	19	36,19	53	50,48
Літо	-	-	6	5,71	5	4,76	11	10,48
Всього	14	13,33	53	50,48	38	36,19	105	100

У пацієнтів з легким ступенем тяжкості РПГ загострення найчастіше виникають навесні – 6,67%, дещо з меншою частотою в осінній – 4,76% та зимовий період – 1,9%. Подібним є розподіл і у хворих з середнім і тяжким ступенем. Найбільше загострень припадає на весняний період – відповідно 25,72% і 36,19%, менше в осінній період – 13,33% і 6,67% відповідно. Значно меншою є кількість загострень зимою – 5,71% і 6,67% та літом – 5,71% і 4,76%.

Таким чином, найчастіше загострення РПГ виникають навесні та восени (50,48% і 24,76%), менше – зимою (14,28%). Загострення в літню пору більш характерні для важкого та середнього ступеня перебігу – 5,71% і 4,76%.

Соматичне обстеження хворих. При поглибленому зборі анамнезу і клінічному обстеженні хворих на рецидивний простий герпес та після

консультації відповідними фахівцями: імунологом, отоларингологом, терапевтом – були виявлені різні супутні захворювання (табл. 3.9)

Таблиця 3.9

Загальносоматичні захворювання у обстежених хворих на рецидивний простий герпес (абс, %)

Загально-соматичні захворювання	Ступінь тяжкості						Разом	
	легкий		середній		тяжкий			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Захворювання травної системи	13	12,38	15	14,2	37	35,24	65	61,90
Захворювання дихальної системи	-	-	2	1,90	4	3,81	6	5,71
Захворювання ЛОР-органів	1	0,95	3	2,86	5	4,76	9	8,57
Поєднання декількох захворювань	-	-	7	6,67	18	17,14	25	23,81
Всього	14	13,33	53	50,48	38	36,19	105	100

Звертає на себе увагу, що найбільша кількість хворих на простий герпес мають захворювання шлунково-кишкового тракту – 65 осіб (61,90%), причому чим важчий перебіг РПГ тим більша частота цих захворювань: при легкому – у 13 осіб (12,38%), при середньому – у 15 осіб (14,29%), при тяжкому – у 37 осіб (35,38%). Захворювання ЛОР-органів були виявлені у 9 хворих (8,57%), із них тільки у 1 хворого (0,95%) при легкому ступені перебігу; при середньому – у 3 осіб (2,86%); при тяжкому ступені – у 5 осіб (4,76%). Захворювань дихальної системи при легкому ступені перебігу не було, при середньому – виявили тільки у 2 осіб (1,90%), при тяжкому – у 4 осіб (3,8%). Загалом по групі захворювання дихальної системи зустрічались у 6

осіб (5,71%). А поєднання різних соматичних захворювань виявили у 25 осіб (23,81%). Причому при легкому ступені перебігу таких поєднань не діагностували, а при середньому виявили у 7 осіб (6,67%) і понад усе при тяжкому – у 18 осіб (17,14%).

Аналіз виявлених загальносоматичних захворювань показує, що шлунково-кишковий тракт страждає у цих хворих найчастіше – у 61,90% випадків, а поєднання захворювань відмічається – 23,81% хворих.

При поглибленому детальному обстеженні у гастроентеролога виявилось, що у 61,90% даного контингенту хворих є захворювання шлунково-кишкового тракту, і деякі з них до цього часу не були діагностовані (табл.3.10).

Обговорюючи результати обстеження, можна прослідкувати тенденцію до збільшення кількості захворювань ШКТ та їх «серйозності» у хворих з тяжким ступенем перебігу в порівнянні з легким. При легкому ступені перебігу гастроєзофагальна рефлюксна хвороба зустрічається найчастіше – у 5 осіб (4,76%), а при тяжкому визначається таких декілька захворювань – у 8 осіб (7,62%) хронічний холецистит, у 4 осіб (3,81%) виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, 4 осіб (3,81%) хронічний коліт; у 2 осіб (1,90%) хронічні гепатози. А при середньому ступені перебігу було діагностовано у найбільшій кількості хворих – у 12 осіб (11,43%) хронічні холециститу, у 5 осіб (4,76%) хронічний гелікобактерасоційований гастрит та у 7 осіб (6,67%) гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, а у 4 осіб (3,81%) хронічний коліт.

Підсумовуючи отримані результати обстеження загалом по групі хворих на рецидивний простий герпес треба відзначити, що з найбільшою частотою зустрічається хронічний холецистит (22,86%), гастроєзофагальна рефлюксна хвороба (11,43%), хронічний гелікобактерасоційований гастрит – у 8 осіб (7,62%), хронічний коліт – (7,62%), виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки – (5,7%). У 1,90% та у 0,95% діагностувались хронічні гепатози і гепатити відповідно.

Таблиця 3.10.

Взаємозв'язок проявів рецидивного герпесу СОПР і губ з наявністю супутніх захворювань ШКТ (абс, %)

Супутні захворювання ШКТ	Ступінь тяжкості						Разом	
	легкий		середній		тяжкий			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Гастроєзофагальна рефлюксна хвороба	15	4,76	7	6,67	-	-	12	11,43
Хронічний гелікобактерасоційований гастрит	1	0,95	5	4,76	2	1,9	8	7,62
Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки	-	-	2	1,90	4	3,81	6	5,7
Хронічний холецистит	4	3,81	12	11,43	8	7,62	24	22,86
Хронічний панкреатит	-	-	2	1,90	2	1,9	4	3,8
Хронічний коліт	-	-	4	3,81	4	3,81	8	7,6
Хронічні гепатози	-	-	-	-	2	1,9	2	1,9
Хронічні гепатити	-	-	-	-	1	0,95	1	0,95
Всього	10	9,52	32	30,47	23	21,90	35	61,9

Поскілки результати дослідження виявилися досить цікавими, було прийняте рішення провести збір поглибленого анамнезу для визначення можливого зв'язку обтяженої спадковості по материнській лінії у цих хворих (табл.3.11).

Таблиця 3.11

Обтяженість спадковості у хворих рецидивним герпесом по материнській лінії (абс, %)

Наявність захворювання ШКТ	Ступінь тяжкості						Разом	
	легкий		середній		тяжкий			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Гастрити різного походження	4	3,81	6	5,71	2	1,90	12	11,43
Виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки	-	-	5	4,76	5	4,76	10	9,52
Хронічний холецистити	4	3,81	10	9,52	6	5,71	20	19,05
Хронічний панкреатит	-	-	4	3,81	2	1,90	6	5,71
Хронічний коліт	-	-	5	4,76	5	4,76	10	9,52
Хронічні гепатози	-	-	-	-	4	3,81	4	3,81
Хронічні гепатити	-	-	-	-	3	2,86	3	2,87
Всього	8	7,62	30	28,57	27	25,71	65	61,90

Отримані дані дають можливість підтвердити факт наявності обтяженої прямої спадковості по материнській лінії. 100% мають в анамнезі різні захворювання ШКТ.

У найбільшій кількості – 20 осіб (19,05%) виявилися захворювання жовчного міхура (хронічні холецистити), з однаковою частотою зустрічались гастрити різного походження – у 12 осіб (11,43%), виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки 10 осіб (9,52%), хронічний коліт 10 осіб (9,52%).

У значно меншій кількості – 6 осіб (5,71%) були хронічні панкреатити; гепатози зустрічались у 4 осіб (3,81%) і гепатити – у 3 осіб (2,86%).

Також (як і в попередній таблиці) прослідковується збільшення кількості захворювань зі ступенем перебігу рецидивного простого герпесу,

тобто при легкому ступені зустрічаються тільки гастрити (4 особи, 3,81%) та хронічні холецистити (4 осіб, 3,81%), а при тяжкому ступені – всі перераховані в таблиці хвороби тільки з різною частотою.

Тому, отримані при обстеженні результати досліджень, дозволяють стверджувати, що такі пацієнти потребують особливого підходу в діагностиці та лікуванні, тобто має бути відпрацьованим певний алгоритм ведення хворих на рецидивний простий герпес та їх диспансеризація.

Оцінка гігієнічного стану порожнини рота хворих на РПГ (індекс Федорова-Володкіної) вказує на задовільний, незадовільний та поганий гігієнічний стан ротової порожнини хворих досліджених груп (табл. 3.12.).

Таблиця 3.12

Гігієнічний стан порожнини рота у хворих на РПГ залежно від ступеня тяжкості (за даними індексу Федорова-Володкіної) (бали)

Ступінь тяжкості	Групи хворих		
	18-24 років	25-29 років	30-35 років
Легкий (n=14)	1,60±0,12	1,65±0,03	1,68±0,07
Середній (n=53)	2,25±0,09*	2,52±0,11*	2,69±0,11*
Тяжкий (n=38)	2,67±0,10*	3,25±0,05*	3,68±0,09*
Практично здорові (n=30)	1,49±0,08	1,60±0,12	2,01±0,06

Примітки. * $p < 0,05$ вірогідність розходжень з показниками контрольної групи.

У пацієнтів з легким ступенем тяжкості РПГ показники індексу гігієни за Федоровим-Володкіною у групі 18-24 років склали (1,60±0,12), у хворих 25-29 років знаходились на рівні (1,65±0,03), та в групі 30-35 років становили (1,68±0,07) балів, що вказує на задовільний стан гігієни.

У хворих з середнім ступенем тяжкості в групі 18-24 років індекс гігієни становив (2,25±0,09), у хворих 25-29 років складав (2,52±0,11), у групі 30-35 років знаходився на рівні (2,69±0,11) балів, тобто відзначається тенденція до погіршення гігієни. У пацієнтів з тяжким ступенем показники гігієнічного індексу в групі 18-24 років були (2,67±0,10) балів, у віковій групі

25-29 років становили ($3,25 \pm 0,05$), в 30-35 років склали ($3,68 \pm 0,09$) балів, тобто стан гігієни був поганий і дуже поганий.

Відмічені суттєві зміни індексу гігієни залежно від віку у хворих з легким, середнім та тяжким ступенем перебігу. Також відмічається погіршення гігієнічного стану ротової порожнини у хворих різних вікових груп зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу РПГ від задовільного до дуже поганого.

За порівняння гігієнічного стану порожнини рота у хворих на РПГ різних вікових груп з контрольною групою слід зазначити наявність достовірної відмінності між їхніми показниками.

Тому проведення індивідуальної гігієни порожнини рота (ІГПР) у хворих під час рецидиву захворювання є необхідним і має деякі особливості.

Засоби для індивідуальної гігієни (зубні пасти та ополіскувачі), під час рецидиву простого герпесу, при наявності ерозивних уражень слизової оболонки порожнини рота, повинні мати певні лікувально-профілактичні властивості і протизапальні, регенерувальні, дезодорувальні, антимікробні та повинні підсилювати місцеві природні захисні механізми.

Зубна щітка, що використовується для механічного видалення зубних відкладень, залишків їжі, масажу ясен, повинна бути дуже м'якою та не спричиняти додаткового подразнення слизової оболонки (табл.3.13).

За таким алгоритмом проводять гігієнічний догляд до повної епітелізації елементів ураження слизової рота.

Догляд під час ремісії, коли відсутні активні симптоми прояву захворювання: біль, запалення, набряк, має більш традиційну схему, але також індивідуальну, призначену лікарем-стоматологом в залежності від стоматологічного статусу хворого (табл.3.14). Оскільки мікротравми в ремісії можуть провокувати виникнення рецидиву, потрібно дотримуватись певних рекомендацій.

Таблиця 3.13

**Алгоритм індивідуальної гігієни порожнини рота запропонований
хворим при рецидиві простого герпесу**

Групи засобів	Характеристика засобів	Показання до застосування	Техніка використання	Приклади засобів
Зубні пасти (лікувально-профілактичні)	мають протизапальну, антимікробну, регенерувальну дію	для прискорення репаративних процесів при заживанні ерозій	регулярне використання 2-3 рази в день, бажано після кожного прийому їжі	Paradontax, Лакалут-фітоформула, Лісний бальзам – покращена формула, Silka-фітоформула,, Tea Tree Tooth-paste та ін.
Зубні щітки (профілактичні)	багаторівневе поле, наявність «силового виступу», індикація, дуже м'яка заокруглена щетина	для механічного видалення зубної бляшки	регулярно протягом дня, без тиску, м'якими «підмітальними» рухами	Oral-B Advantage Sensitive, Trisa Ultra Super-sensitive
Ополіскувачі (лікувально-профілактичні)	протизапальна, антимікробна, регенерувальна дія	наявність ерозій не слизовій оболонці	у вигляді ротових ванночок 30-60 сек., після чого не полоскати рот 30-60 хв.	Oral-B Advantage Tooth, Весна, Лакалут, Лісний бальзам, Reach Antiplague, Silka-фіто та ін.

Таблиця 3.14

**Алгоритм індивідуальної гігієни порожнини рота запропонований
хворим під час ремісії**

Групи засобів	Характеристика засобів	Показання до застосування	Техніка використання	Приклади засобів
Зубні пасти (лікувально-профілактичні)	пасти з низькою абразивністю по типу паст для зубів з підвищеною чутливістю	для ліквідації процесів бляшкоутворення	регулярне використання, не менше 2-х разів в день (вранці і ввечері)	Aquamarine regular, М'ятна, Mintol Floral, Omnodent new, Vitadent Fresh, Лакалут-сенситив, Сенсодин та ін.
Зубні щітки (профілактичні)	багаторівневе поле, наявність «силового виступу», індикація, м'якої жорсткості заокруглена щетина	для механічного видалення зубної бляшки	регулярно, м'які, заощадні рухи, для попередження травмування слизової оболонки	Oral-B Sensitive, Лакалут 3 в 1, Oral-B CrossAction, Oral-B eXeed та ін.
Ополіскувачі (гігієнічні)	дезодораційна, очищувальна дія	запах з рота наявність залишків їжі	у вигляді полоскань, зрошень	Oral-B, Здоров'я, Silka, Лакалут-освіжаючий, спреї President та ін.

Дотримання таких рекомендацій є одним із шляхів підвищення ефективності профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Стан неспецифічної резистентності слизової оболонки порожнини рота у хворих з РПГ відображає реакція адсорбції мікроорганізмів (РАМ) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Показники РАМ-позитивних клітин у хворих на РПГ залежно від ступеня тяжкості (%)

Показники РАМ	Ступінь тяжкості		
	Легкий (n=14)	Середній (n=53)	Тяжкий (n=38)
Хворі на РПГ	62,86±1,82	36,67±3,05	27,2±0,20
Практично здорові (n=30)	75,0±5,0; p<0,05		

Як видно із таблиці 3.8. реакція адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової оболонки порожнини рота при рецидиві простого герпесу знижена, що вказує на зниження її неспецифічної імунологічної резистентності. Ступінь зниження РАМ прямо пропорційний ступеню тяжкості процесу. При легкому ступені кількість РАМ-позитивних клітин складала 62,86±1,82%, при середньому і тяжкому ступенях – знижена відповідно до 36,67±3,05% і 27,2±0,20%. Це свідчить, що ВПГ знижує локальну резистентність слизової оболонки порожнини рота.

Для підтвердження діагнозу рецидивного простого герпесу порожнини рота та губ крім анамнестичних та клінічних даних проводили ряд лабораторних досліджень, а саме: цитологічне дослідження, ПЛР та ІФА.

Для цитологічного дослідження брали клітини епітелію слизової, отримані способом зішкрібання та мазка-відбитка з поверхні елементів уражень. Препарати забарвлювали гематоксилин-еозином за Романовським-Гімза.

Для аналізу стану ерозивної поверхні виділяли такі цитологічні критерії:

- слабо виражені зміни (слабкі запальні зміни):

в мазку – розрізнено розміщені клітини плоского епітелію, невелика кількість нейтрофілів, серед яких переважають незмінні форми над зруйнованими, виражені явища фагоцитозу, поодинокі незмінні лімфоцити та вільні макрофагоцити.

- помірно виражені зміни:

в мазку – крім клітин плоского епітелію – значна кількість нейтрофілів, серед яких переважають зруйновані, явища фагоцитозу мало виражені, поодинокі дистрофічно-змінні лімфоцити.

- різко виражені зміни:

в мазку – багато клітинних елементів зі значною кількістю нейтрофілів, серед яких малий відсоток незмінених, відсутні явища фагоцитозу. Часто зустрічається кокова флора.

Склад мазків-відбитків відображає особливості локального запального процесу в утвореній ерозії: на його склад впливає давність запалення, його інтенсивність, обумовлена комплексом вегетуючих збудників, лікувальні заходи.

В цитологічних препаратах (мазках-відбитках) з ерозивних поверхонь у хворих при всіх ступенях тяжкості перебігу рецидивного простого герпесу в перші 1-3 дні визначались гігантські багатоядерні клітини балануючої дистрофії, хоча клітинний склад до лікування був досить неоднорідним, та в значній кількості був представлений поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами, незміненими або на різних стадіях дегенерації. Протоплазма останніх вакуолізована, чітко прослідковується гіперсегментація ядер. Деякі лейкоцити знаходились в стані лізису, місцями – аглютинації. В полях зору видно частини клітинних елементів, фрагменти їх ядер.

До лікування в препаратах-відбитках співвідношення між незміненими лейкоцитами та зруйнованими було різним в залежності від ступеню тяжкості процесу. Так, якщо при легкій формі перебігу незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів було $66,7 \pm 2,3\%$, а зруйнованих лише $16,23 \pm 2,93\%$, то при середній

– навпаки – відсоток зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів збільшувався до $34,15 \pm 2,76\%$, в той час, як кількість незмінених лейкоцитів зменшувалась до $47,21 \pm 2,81\%$. Така ж тенденція до збільшення кількості зруйнованих ($57,36 \pm 3,85\%$) і зменшення незмінених нейтрофільних лейкоцитів ($25,36 \pm 3,23\%$) просліджувалась і при тяжкій формі перебігу захворювання.

Таким чином, із збільшенням ступеня тяжкості патологічного процесу кількість незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів зменшується поряд із збільшенням нейтрофільних лейкоцитів, які перебувають в стані дегенерації та розпаду. Явища фагоцитозу були виражені недостатньо ($7,0 \pm 0,69\%$ і $2,6 \pm 0,5\%$) відповідно до середнього і важкого ступеня тяжкості перебігу рецидивного простого герпесу. Лише при легкому ступені він був більше вираженим ($8,0 \pm 1,1\%$). Високий відсоток нейтрофільних лейкоцитів в стані дегенерації, слабо виражений фагоцитоз при значному бактеріальному обсіменінні свідчать про низьку реактивність хворих із середнім та тяжким ступенем.

Поряд з нейтрофільними лейкоцитами в препаратах-відбитках зустрічались в незначній кількості лімфоцити ($3,2 \pm 0,3\%$, $3,2 \pm 0,26\%$, $2,6 \pm 0,49\%$) відповідно легкому, середньому та важкому ступеню перебігу. Але в більшості із них протоплазма погано фарбувалась, а ядро перебувало в стадії розпаду. Незначний відсоток вільних макрофагоцитів ($2,6 \pm 0,26\%$, $3,14 \pm 0,29\%$, $2,5 \pm 0,23\%$) та епітеліальних клітин ($3,9 \pm 0,9\%$, $4,9 \pm 0,76\%$, $9,3 \pm 1,4\%$) відповідно до легкого, середнього та важкого ступеня перебігу свідчать про низькі регенераторні можливості слизової рота у цих хворих.

При співставленні клінічних спостережень та цитологічних досліджень можна виявити повну їх кореляцію. У більшості хворих з легким ступенем перебігу динаміка клітинних співвідношень віддзеркалює достатньо високу захисну реакцію слизової рота (високий відсоток незмінених нейтрофільних лейкоцитів, значний фагоцитоз), а при важкому ступені перебігу переважали дистрофічно-змінені нейтрофільні лейкоцити, а фагоцитоз був маловираженим.

Поскілки багатоядерні гігантські клітини в препаратах хворих зустрічалися тільки у 54,26%, для уточнення діагнозу було проведено ПЛР-дослідження із ділянки ураження, яке підтвердило 100% точність у виникненні захворювання ВПГ-збудника першого типу. По визначенні рівнів специфічних високоавідних IgG в сироватці крові методом ІФА був підтверджений діагноз рецидивного простого герпесу.

Для верифікації діагнозу крім клінічних даних були виділені наступні лабораторні маркери рецидивного простого герпесу у обстежених хворих (табл.3.16).

Аналізуючи дані проведеного дослідження, можна відмітити, що із найбільш інформативних методів – метод ПЛР із ділянки ураження, дає можливість в 100% визначити збудника інфекційного захворювання. Інші методи такої інформативності не мають.

Резюме. 1) У віковій групі від 18 до 35 років кількість осіб жіночої статі, хворих на РПГ, переважає над кількістю чоловіків – 73,3% і 26,67% відповідно, та визначається тенденція до зростання ступеня тяжкості перебігу в залежності від віку. Якщо у віковій підгрупі від 18 до 24 років легкий ступінь складає 5,7%, а тяжкий – 4,8%, то в віці 30-35 років легкий ступінь – 2,9%, а тяжкий – 19,04% хворих.

2) Чим раніше в молодшому віці виникає захворювання, тим більша імовірність розвитку тяжкого ступеня захворювання і менша – легкого. При виникненні РПГ у віці 6-12 років у 33,4% хворих спостерігається тяжкий ступінь, а легкий тільки у 2,86% хворих.

3) Зі збільшенням давності виникнення захворювання на РПГ від 1-2 років до 5-10 років зростає ступінь тяжкості перебігу (від 19,05% до 30,48%).

4) При легкому та середньому ступенях тяжкості перебігу – у 30 осіб (28,57%) до патологічного процесу залучається тільки одна ділянка (частіше - червона кайма губ). У 75 хворих (71,43%) з різними ступенями тяжкості перебігу спостерігаються різні поєднання ділянок ураження, а при тяжкому – у 15 осіб (14,29%) залучається до процесу найбільша кількість ділянок – 4-5 одночасно.

Таблиця 3.16

Лабораторні маркери РПГ у обстежених хворих (абс, %)

Показники	Ступінь тяжкості						Рецидив		Ремісія		Практично здорові	
	легкий		середній		тяжкий							
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Вміст у сироватці крові високоавідних IgG до ВПГ-1 (од.ощ)	14	100	53	100	38	100	105	100	105	100	30	100
		19,01± 0,23*		33,01± 0,2*		38,01± 0,03*		35,2± 1,11*		21,2± 0,22*		7,2± 0,21
Частота виявлення ДНК ВПГ-1 в 1-й день рецидиву (якісний метод) методом ПЛР з ділянки ураження	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Частота виявлення гігантських багатоядерних клітин у препаратах в 1-й день рецидиву	7	6,7	27	25,7	23	21,9	57	54,26	-	-	-	-

Примітки: * $p < 0,05$ вірогідність розходжень з показниками контрольної групи.

5) Із збільшенням частоти рецидивів збільшується розмір ділянки вогнища ураження і його тривалість. Якщо при легкому ступені перебігу кількість рецидивів 1-2 протягом року, розмір ділянки ураження 2-4мм, а тривалість рецидиву 7 днів, то при тяжкому – спостерігається більше 5 рецидивів протягом року, розмір ділянки ураження збільшується до 7-15мм і більше, а тривалість рецидиву – від 14 днів і більше.

6) При лабораторних обстеженнях хворих на РПГ виявлені маркери простого герпесу, що підтверджують вірусну етіологію захворювання. Підтверджено, що ПЛР – метод давав найбільшу точність та специфічність в постановці діагнозу у всіх обстежених хворих. За допомогою ІФА-методу отримували підтвердження рецидивного перебігу захворювання. При цитологічному дослідженні з поверхонь уражень під час рецидиву герпесу у 54,26% хворих були виявлені гігантські багатоядерні клітини.

3.2. Стан імунної системи у хворих на рецидивний простий герпес

3.2.1. Особливості гуморального імунітету у пацієнтів молодого віку з рецидивним простим герпесом СОПР і губ

У сучасній науковій літературі значна увага надається питанням дослідження імунного статусу хворих на простий герпес. Поряд з цим, є лише поодинокі дослідження, присвячені вивченню порушень окремих ланок імунної системи у хворих молодого віку із залученням до патологічного процесу слизової оболонки порожнини рота та губ, що не дозволяє повністю

з'ясувати патогенетичні механізми розвитку рецидивів простого герпесу, а відповідно й ефективно впливати на їх лікування і профілактику.

Враховуючи вищевикладене, на другому етапі обстеження нами було проведене поглиблене вивчення особливостей змін клітинної та гуморальної ланки імунітету, а також цитокинового профілю у осіб молодого віку, хворих на простий герпес в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання, під час рецидиву і ремісії. Було обстежено 105 осіб (28 чоловіків, 77 жінок) віком від 18 до 35 років хворих на рецидивний простий герпес СОПР і губ. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб.

Для визначення найбільш характерних патологічних змін імунного статусу у хворих був проведений порівняльний аналіз показників сироваткових імуноглобулінів в залежності від ступеня тяжкості перебігу рецидивного простого герпесу, порівнюючи отримані значення з аналогічними показниками контрольної групи (табл.3.17).

Таблиця 3.17

Показники гуморального імунітету у хворих на РПГ в залежності від ступеня тяжкості

Показники	Контрольна група (n=30)	Ступінь тяжкості перебігу		
		Легкий (n=14)	Середній (n=53)	Тяжкий (n=38)
IgA г/л	2,67±0,11	1,39±0,10	1,21±0,23	1,22±0,14*
IgM г/л	1,15±0,08	0,92±0,03	0,98±0,01	0,99±0,01*
IgG г/л	8,08±0,61	8,13±0,60	8,3±0,21	8,42±0,67*
ЦК од.опт.щільності	0,05±0,01	0,052±0,21	0,065±0,18	0,069±1,01*

Примітка. *p<0,05 вірогідно в порівнянні з показниками в контрольній групі

Середній показник сироваткового IgG у обстежених пацієнтів з легким ступенем перебував на рівні (8,13±0,60г/л). У пацієнтів з тяжким

перебігом рівень IgG в сироватці знаходився вище рівня попередньої групи ($8,42 \pm 0,67$ г/л) та при середньому ($8,31 \pm 0,21$ г/л), що достовірно відрізняється від контрольної групи ($8,08 \pm 0,61$ г/л).

Середнє значення сироваткового IgA у обстежених хворих на простий герпес з різними ступенями тяжкості перебігу достовірно відрізнялось від контрольної групи ($2,67 \pm 0,11$ г/л). Показник IgA у хворих з легким перебігом захворювання складав ($1,39 \pm 0,10$ г/л), що достовірно нижче значень контрольної групи. У хворих з важким ступенем перебігу цей показник становив ($1,22 \pm 0,14$ г/л) та з середнім ($1,21 \pm 0,23$ г/л).

Середні показники IgM у хворих з легким ступенем перебігу становили ($0,92 \pm 0,03$ г/л), з середнім ($0,98 \pm 0,01$ г/л), а у пацієнтів з тяжким ступенем перебігу значення IgM було дещо підвищене, та знаходилось на рівні ($0,99 \pm 0,01$ г/л), і достовірно відрізнялось від значень контрольної групи ($1,15 \pm 0,08$ г/л), та хворих з легким ступенем тяжкості перебігу ($0,92 \pm 0,03$ г/л).

Середнє значення рівня ЦІК у сироватці крові хворих на простий герпес з легким ступенем складало ($0,052 \pm 0,21$ од.опт.щ.), з середнім ($0,065 \pm 0,13$ од.опт.щ.), з важким ступенем дані показники були значно збільшені та становили ($0,069 \pm 0,01$ од.опт.щ.), що достовірно в порівнянні з контролем ($0,05 \pm 0,01$ од.опт.щ.) та між різними ступенями тяжкості перебігу.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що у осіб молодого віку, хворих на рецидивний простий герпес зі збільшенням ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу, істотно змінюються показники гуморального імунітету, що характеризуються вираженою дисімуноглобулінемією, яка виявляється в підвищенні рівня IgG та зниженні IgA, а також підвищенні рівня ЦІК.

При дослідженні основних класів сироваткових імуноглобулінів у хворих на простий герпес відмічені вірогідні зміни деяких їх класів (табл.3.18).

Таблиця 3.18

Показники гуморального імунітету у хворих на РПГ

Імунологічні показники	Контрольна група (n=30)	Рецидив захворювання (n=105)	Ремісія захворювання (n=105)	P
IgA, г/л	2,67±0,11	1,37±0,04	1,53±0,08	<0,05
IgM, г/л	1,15±0,08	1,21±0,05	0,86±0,02	<0,05
IgG, г/л	8,08±0,61	9,41±0,49	8,20±0,19	<0,05
ЦК, од.опт.щільн.	0,05±0,01	0,07±0,01	0,052±0,02	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з показниками в контрольній групі

Проте найбільш істотні зміни виявлені при визначенні показників IgG. Рівень IgG під час рецидиву захворювання достовірно був вищим в порівнянні з аналогічними показниками під час ремісії та в контролі (відповідно: рецидив (9,4±0,49г/л), ремісія (8,20±0,19г/л), контроль (8,08±0,61г/л)).

Середні показники IgM під час рецидиву відповідали (1,21±0,05 г/л), особливо не відрізняючись від таких показників під час ремісії (0,86±0,02 г/л) та у практично здорових осіб (1,15±0,08 г/л).

Показники сироваткового IgA у хворих під час рецидиву перебували на рівні (1,37±0,04г/л), що значно нижче показників контрольної групи (2,67±0,11г/л) та під час ремісії (1,53±0,08г/л).

Середнє значення ЦК у сироватці крові хворих на рецидивний простий герпес під час рецидиву було значно підвищене та становило 0,07±0,01г/л, в порівнянні зі стадією ремісії (0,052±0,02г/л) та в контролі (0,05±0,01г/л).

Таким чином, порівнюючи середні показники різних класів сироваткових імуноглобулінів периферійної крові у хворих на простий герпес під час рецидиву захворювання з відповідними показниками

дослідженими в стадії ремісії та в контрольній групі, необхідно відмітити значні порушення імунного статусу саме в рецидиві. В основному, вони характеризуються вираженою дисімуноглобулінемією, яка виявляється в підвищенні рівнів IgG та зниженні вмісту IgA і IgM, а також підвищенням рівня ЦК.

Резюме. 1. Під час рецидиву простого герпесу спостерігалось значне збільшення в 1,2 рази рівня IgG в порівнянні з ремісією захворювання.

2. У хворих з тяжким ступенем перебігу під час рецидиву захворювання спостерігається збільшення в 1,04 рази рівня IgG та зниження в 0,87 рази IgA в сироватці крові в порівнянні з показниками хворих з легким ступенем перебігу.

3. Рівень IgM під час рецидиву перевищував в 1,4 рази значення в ремісії захворювання, але при трьох ступенях тяжкості перебігу залишався майже на одному рівні ($0,92 \pm 0,03$ г/л, $0,98 \pm 0,01$ г/л, $0,99 \pm 0,01$ г/л) відповідно незалежно від ступеня тяжкості.

3.2.2. Особливості клітинного імунітету у пацієнтів молодого віку з рецидивним простим герпесом СОПР і губ

Для оцінки стану клітинної ланки імунітету хворих на рецидивний простий герпес використовували дослідження периферійної крові методом лазерної проточної цитофлуорометрії.

Для визначення найбільш характерних патологічних змін клітинного імунітету у хворих на рецидивний простий герпес було проведено порівняльний аналіз показників популяцій лімфоцитів в залежності від ступеня тяжкості перебігу. Досить значними були зміни показників при тяжкому ступені перебігу (табл.3.19).

Показники клітинного імунітету у хворих на РПГ в залежності від ступеня тяжкості, %

Показники, %	Контрольна група	Ступінь тяжкості перебігу			P
		Легкий (n=14)	Середній (n=53)	Тяжкий (n=38)	
CD3	56,4±2,4	58,3±2,5	65,2±0,2	67,1±3,6	<0,05
CD4	38,4±1,5	25,9±0,2	23,2±0,4	21,2±0,6	<0,05
CD8	19,7±0,9	20,2±0,5	32,5±0,3	35,3±0,3	<0,05
CD19	17,2±0,4	27,8±0,4	29,1±0,1	31,5±1,4	<0,05
CD16	9,8±0,2	5,5±0,2	5,2±0,2	5,1±0,1	<0,05
CD4/CD8	1,5±0,1	1,4±0,2	1,2±0,1	0,8±0,1	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з показниками в контрольній групі

У хворих з легким ступенем перебігу простого герпесу середнє значення CD3+клітин мало відрізнялось від показників практично здорових осіб і складало (58,3±2,5%). Найбільше зниження CD3+клітин спостерігалось у хворих з важким ступенем перебігу (67,1±3,6%). Порівнюючи отримані показники у хворих з різним ступенем тяжкості перебігу, слід відмітити наявність достовірної відмінності між значеннями у пацієнтів з важким (67,1±3,6%) та легким (58,3±2,5%) ступенем перебігу.

Середні значення CD4+клітин у хворих з легким та важким ступенем перебігу були зменшені відповідно (25,9±0,2%, 21,2±0,6%), значно відрізнялись від контрольної групи (38,4±1,5%) і можуть бути порівняні між собою. Середній показник CD8+клітин в периферійній крові був підвищений в групі з важким ступенем перебігу (35,3±0,3%), достовірно відрізняючись від контрольної групи (19,7±0,9%). У хворих з легким ступенем перебігу простого герпесу цей показник знаходився на рівні (20,2±0,5%), що достовірно відрізняється від групи з важким перебігом.

Поряд з цим, спостерігалось збільшення загальної кількості CD19+клітин в кожній групі хворих порівняно з показниками контрольної групи ($17,2\pm 0,4\%$). У хворих з легким перебігом рівень CD19+клітин складав ($27,8\pm 0,4\%$), що достовірно відрізняється від середніх значень пацієнтів з важким ступенем перебігу ($31,5\pm 1,4\%$).

Середній показник CD16+клітин був найбільш знижений у хворих з важким ступенем та становив ($5,1\pm 0,1\%$), що достовірно відрізняється від контрольної групи ($9,8\pm 0,2\%$), а також з легким ($5,5\pm 0,2\%$) ступенем перебігу. Середнє значення Т-хелперно/супресорного співвідношення (CD4+/CD8+) у пацієнтів з легким ступенем важкості знаходилося в межах ($1,4\pm 0,2\%$), та при важкому ступені ($0,8\pm 0,1\%$), що вірогідно відрізняється від показників контрольної групи ($1,5\pm 0,1\%$). Всі значення показників хворих з середнім ступенем перебігу наближались до відповідних показників тяжкого ступеня перебігу.

Зміни показників клітинної ланки імунітету хворих на рецидивний простий герпес під час рецидиву та ремісії захворювання представлені в таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

Показники клітинного імунітету у хворих на РПГ, %

Імунологічні показники	Контрольна група (n=30)	Рецидив захворювання (n=105)	Ремісія захворювання (n=105)	P
CD3	$56,4\pm 2,4$	$63,5\pm 2,1$	$60,5\pm 2,8$	<0,05
CD4	$38,4\pm 1,5$	$23,4\pm 0,4$	$32,3\pm 3,2$	<0,05
CD8	$19,7\pm 0,9$	$29,3\pm 0,4$	$20,6\pm 0,2$	<0,05
CD19	$17,2\pm 0,4$	$28,8\pm 0,6$	$27,1\pm 0,8$	<0,05
CD16	$9,8\pm 0,2$	$5,26\pm 0,1$	$6,51\pm 0,1$	<0,05
CD4/CD8	$1,5\pm 0,1$	$1,1\pm 0,1$	$1,8\pm 0,2$	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з показниками в контрольній групі

Середнє значення загальної кількості Т-лімфоцитів, які визначаються як CD3+клітини у обстежених хворих під час рецидиву знаходилося на рівні ($63,5\pm 2,1\%$), що достовірно вище аналогічних показників практично здорових ($56,4\pm 2,4\%$). Під час ремісії визначається незначне зниження цього показника ($60,5\pm 2,8\%$). Кількісні показники CD4+позитивних клітин, що описані як Т-лімфоцити з індукторними властивостями та CD16+популяція натуральних кілерів (NK-клітини) 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 $9,8\pm 2,1\%$).

Середній показник CD8+ (Т-лімфоцитів) в периферійній крові хворих з рецидивом простого герпесу знаходився на рівні ($29,3\pm 0,4\%$), що вірогідно вище середніх показників здорових осіб контрольної групи ($19,7\pm 0,9\%$), та вище показників під час ремісії ($20,6\pm 0,2\%$).

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 з рецидивним простим герпесом спостерігалось достовірне збільшення середньої загальної 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 ($17,2\pm 0,4\%$).

Резюме. 1. У хворих під час рецидиву простого герпесу на відміну від періоду ремісії захворювання спостерігається достовірне збільшення в крові кількості CD3+, CD8+ і CD19+ лімфоцитів, відповідно значення в рецидиві – $63,5\pm 2,1\%$, $29,3\pm 0,4\%$, $28,8\pm 0,6\%$ та в ремісії захворювання – $60,5\pm 2,8\%$, $20,6\pm 0,2\%$, $27,1\pm 0,8\%$.

2. Період рецидиву захворювання на відміну від ремісії характеризується стійким збільшенням кількості CD19+В-лімфоцитів

($28,8 \pm 0,6$) в 1,06 рази, зменшенням CD16+кілерних клітин ($5,26 \pm 0,1$) в 1,2 рази та CD4+Тхелперів ($23,4 \pm 0,4$) в 1,4 рази.

3. У хворих з важким ступенем перебігу простого герпесу під час рецидиву захворювання спостерігається достовірно збільшення в крові кількості CD3+ у 1,2 рази, CD8+ у 1,7 рази, CD19+ у 1,1 раз та зменшення CD16-клітин лімфоцитів в порівнянні з легким ступенем перебігу у 0,9 рази.

3.2.3. Показники гуморального і клітинного імунітету у хворих на рецидивний простий герпес при супутній загально-соматичній патології

Серед спостереженої загальносоматичної патології у хворих на рецидивний простий герпес найбільшу питому вагу мають хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (61,90%), дихальної системи (5,71%), ЛОР-органів (8,57%) та поєднання загальносоматичної патології (23,81%).

Метою дослідження було проведення порівняльного аналізу імунологічних показників у хворих на рецидивний простий герпес в залежності від супутньої загальносоматичної патології.

Середнє значення загальної кількості CD3+клітин у обстежених хворих на РПГ з різною загальносоматичною патологією було вищим аналогічних показників здорових осіб ($56,4 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$). У хворих із захворюваннями ШКТ середній показник CD3+клітин знаходився на рівні ($64,3 \pm 0,10\%$), що відрізняється від хворих з поєднаною загальносоматичною патологією ($59,2 \pm 0,08\%$, $p < 0,05$) та може бути порівняним з групою пацієнтів з захворюваннями дихальної системи ($56,9 \pm 0,11\%$, $p < 0,05$) та ЛОР-органів ($57,2 \pm 0,15\%$, $p < 0,05$) (табл.3.21.).

Аналіз індивідуальних показників у хворих в залежності від загальносоматичної патології виявив зниження вмісту CD4+клітин в усіх групах відносно контрольної ($38,4 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$). У пацієнтів з захворюваннями ШКТ кількість CD4+клітин знаходилось на рівні ($20,1 \pm 0,06\%$), що не значно відрізняється від групи з поєднаною

Таблиця 3.21

Показники стану клітинної ланки імунітету хворих РПГ в залежності від загальносоматичної патології, %

Показники	Контрольна група	Захворювання ШКТ	Захворювання ЛОР-органів	Захворювання дихальної системи	Поєднання захворювань	P
CD3	56,4±2,1	64,3±0,10	57,2±0,15	56,9±0,11	59,2±0,08	<0,05
CD4	38,4±1,5	20,1±0,06	21,5±0,08	22,1±0,11	19,2±0,10	<0,05
CD8	19,7±0,9	30,1±0,04	28,2±0,06	25,5±0,03	32,1±0,05	<0,05
CD19	17,2±0,4	28,1±0,02	22,5±0,03	23,5±0,03	29,1±0,03	<0,05
CD16	9,8±0,2	5,1±0,1	5,2±0,1	5,4±0,3	4,9±0,2	<0,05
CD4/CD8	1,5±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	1,4±0,2	0,9±0,1	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з показниками в контрольній групі

загальносоматичною патологією ($19,2\pm 0,10\%$) і з патологією дихальної системи ($22,1\pm 0,11\%$) і ЛОР-органів ($21,5\pm 0,08\%$). Дані показники можуть порівнюватися між собою ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз вмісту CD8+клітин в периферійній крові у досліджуваних хворих виявив найбільше підвищення цього показника у хворих з ШКТ- та поєднаною загальносоматичною патологією (відповідно $30,1\pm 0,04\%$ і $32,1\pm 0,05\%$), значення яких достовірно відрізняються від контрольної групи (практично здорових осіб) ($19,7\pm 0,9\%$, $p < 0,05$). У хворих з патологією дихальної системи та ЛОР-органів показник був на рівні ($25,5\pm 0,03\%$ і $28,2\pm 0,06\%$), що теж достовірно відрізняється від контрольної групи ($p < 0,05$).

Середній показник CD19+клітин у хворих з різними загальносоматичними та захворюваннями ШКТ був на рівні ($29,1\pm 0,03\%$ і $28,1\pm 0,02\%$), що достовірно відрізняється від контрольної групи ($17,2\pm 0,4\%$, $p < 0,05$) та груп пацієнтів з ЛОР- та хворобами дихальної системи (відповідно $22,5\pm 0,03\%$ і $23,5\pm 0,03\%$).

Показник CD16+ натуральних кілерних клітин у хворих всіх досліджуваних груп був нижчим від рівня здорових осіб контрольної групи ($9,8\pm 0,2\%$). Достовірна відмінність спостерігалась у пацієнтів з захворюваннями ШКТ і поєднаною сукупною патологією (рівень CD16+клітин відповідно $5,1\pm 0,1\%$ і $4,9\pm 0,2\%$) відносно контрольної, і майже не відрізняється від показників при ЛОР-захворюваннях ($5,2\pm 0,1\%$) та дихальної системи ($5,4\pm 0,3\%$).

Середній показник співвідношення (CD4+/CD8+) був істотно знижений у пацієнтів усіх дослідних груп, та достовірно відрізнявся від контрольної групи ($1,5\pm 0,1\%$, $p < 0,05$). У хворих з патологією ШКТ середнє значення співвідношення CD4+/CD8+ становило ($1,1\pm 0,1\%$) у хворих з ЛОР-патологією знаходився на рівні ($1,2\pm 0,1\%$), при захворюваннях дихальної системи складав ($1,4\pm 0,2\%$), та при поєднанні загальносоматичної патології знаходився в межах ($0,9\pm 0,1\%$). Аналізуючи отримані показники

співвідношення CD4+/CD8+ у груп хворих з різною патологією, слід відмітити, що достовірна відмінність спостерігається у груп з захворюваннями ШКТ, поєднаною патологією, ЛОР-захворювань і дихальної системи в порівнянні з контрольною групою.

Як видно з табл.3.22, середній показник сироваткового IgA був знижений у всіх дослідних групах та достовірно відрізнявся від середніх значень пацієнтів контрольної групи ($2,67 \pm 0,11$ г/л, $p < 0,05$). Та найбільше зниження спостерігалось у групі хворих з патологією ШКТ ($1,25 \pm 0,05$ г/л), середнє значення якої достовірно відрізняється від групи з захворюваннями дихальної системи ($1,54 \pm 0,12$ г/л, $p < 0,05$), та пацієнтів з ЛОР-патологією ($1,46 \pm 0,07$ г/л, $p < 0,05$).

Однак може бути порівняно з групою поєднаної загальносоматичної патології, середній показник якої складає ($1,29 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,05$), що також достовірно відрізняється від груп з ЛОР-патологією ($1,46 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,05$) та захворюваннями дихальної системи ($1,54 \pm 0,12$ г/л, $p < 0,05$), середні значення яких можуть бути порівняні між собою ($p < 0,05$).

Середнє значення IgM у обстежених хворих коливалось в межах норми; у хворих з патологією ШКТ та поєднаною патологією дані значення були рівні та становили відповідно ($0,84 \pm 0,02$ г/л і $0,84 \pm 0,03$ г/л), що нижче рівня контрольної групи ($1,15 \pm 0,08$ г/л). У пацієнтів з ЛОР-патологією та захворюваннями дихальної системи показник IgM складав ($0,87 \pm 0,03$ г/л) та ($0,88 \pm 0,03$ г/л) відповідно, що також достовірно відрізняється від осіб контрольної групи ($1,15 \pm 0,08$ г/л). Однак, порівнюючи середні значення IgM між групами з різною супутньою патологією, слід зазначити, що достовірної відмінності між їхніми показниками не спостерігається ($p < 0,05$).

**Середні показники різних класів сироваткових Ig у хворих на РПГ
в залежності від загальносоматичної патології**

Показники,	Контрольна група	Захворювання ШКТ	Захворювання ЛОР-органів	Захворювання дихальної системи	Поєднання захворювань	P
IgA, г/л	2,67±0,11	1,25±0,05	1,46±0,07	1,54±0,12	1,29±0,08	<0,05
IgM, г/л	1,15±0,08	0,84±0,02	0,87±0,03	0,88±0,03	0,84±0,03	<0,05
IgG, г/л	8,08±0,61	22,6±0,1	17,1±0,1	11,1±0,3	21,02±0,3	<0,05
ЦК, од.опт.щ.	0,05±0,01	0,07±0,01	0,65±0,02	0,059±0,01	0,08±0,01	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з показниками в контрольній групі

Порівняльний аналіз середніх показників IgG у хворих з різною загальносоматичною патологією засвідчив його вірогідне збільшення порівняно з контрольною групою ($8,081 \pm 0,61$ г/л, $p < 0,05$). Найбільші рівні показників відмічаються у хворих з патологією ШКТ ($22,6 \pm 0,1$ г/л), значення якої відрізняється від показників хворих із захворюваннями дихальної системи ($11,1 \pm 0,3$ г/л) та може бути порівнянь з пацієнтами з сукупною патологією ($21,02 \pm 0,3$ г/л) та ЛОР-патологією ($17,1 \pm 0,1$ г/л).

Середнє значення рівня ЦІК у сироватці крові хворих на рецидивний простий герпес в усіх групах було підвищеним, та спостерігалась достовірна відмінність порівняно з показниками контрольної групи ($0,05 \pm 0,01$ од.опт.щ., $p < 0,05$). У хворих з ШКТ-патологією рівень ЦІК становив ($0,07 \pm 0,01$ од.опт.щ.), у пацієнтів з ЛОР-патологією ($0,065 \pm 0,02$ од.опт.щ.), при захворюваннях дихальної системи ($0,059 \pm 0,01$ од.опт.щ.), та при сукупній патології ($0,08 \pm 0,01$ од.опт.щ.).

Резюме: 1. Проведений порівняльний аналіз імунологічних показників у хворих в залежності від загальносоматичної патології засвідчив найбільш істотні зміни у хворих з ШКТ-захворюваннями, що виражається в значному порушенні клітинного імунітету: підвищенні загального вмісту CD3+T-лімфоцитів у 1,2 рази, дисбалансом регуляторних популяцій CD4+ та CD8+клітин, тобто зменшення їх у 1,9 рази і у 1,5 рази відносно контролю; підвищенням CD19+ В-лімфоцитів у 1,6 рази та зниженням CD16+ НК-клітин у 1,9 рази в порівнянні з контролем.

2. У хворих ШКТ-захворюваннями визначалися високі рівні показників IgG ($22,6 \pm 0,1$ г/л), що у 2,8 рази перевищує показники контрольної групи.

3.3. Цитокіновий профіль периферійної крові хворих на рецидивний простий герпес

Прояви рецидивного простого герпесу характеризуються певною стадійністю перебігу патологічного процесу з наявністю характерних фаз ремісії та рецидиву захворювання. Аналіз підкласів Т-хелперів (Th) у хворих на рецидивний простий герпес показує, що Т-хелпери 2 типу (Th2) відіграють провідну роль в початковій і гострій стадії запального процесу, тоді як функція Т-хелперів 1-го типу (Th1) проявляється в пізній фазі запалення та в ремісії захворювання. Тому можна припустити, що зміни в перебігу рецидивного простого герпесу пов'язані зі зміною цитокінового профілю хворих, що визначається переключенням синтезу цитокінів з Th2 на Th1 типу і має відношення до продукції IgG.

Тому було проведено визначення характеру порушень стану цитокінової мережі периферійної крові у хворих рецидивним простим герпесом під час рецидиву та ремісії.

Під спостереженням знаходилось 105 пацієнтів. У них визначали цитокіни під час клінічних проявів і в стадії ремісії захворювання. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб відповідного віку.

Рівень сироваткових цитокінів Th1 типу (IFN- γ , TNF- α) і Th2 типу (IL-4, IL-10) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA).

Результати дослідження цитокінового профілю периферійної крові хворих рецидивним простим герпесом представлені в табл.3.23.

**Показники Th1 і Th2 цитокінового фону у сироватці хворих на РПГ
під час рецидиву захворювання**

Цитокіни pg/ml	Контрольна група (n=30)	Рецидив простого герпесу (n=105)	P
IFN- γ	2,3 \pm 0,8	0,5 \pm 0,2	<0,05
TNF- α	1,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,2	<0,05
IL-4	20,1 \pm 1,7	50,3 \pm 0,8	<0,05
IL-10	55,1 \pm 3,2	67,2 \pm 2,2	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ – достовірна відмінність щодо показників контрольної групи

Як видно з таблиці 3.23 під час рецидиву простого герпесу спостерігається значне збільшення концентрації цитокінів, що виробляються Th 2 типу (IL-4, IL-10) відносно контрольної групи та зменшення рівня показників цитокінів, що продукуються Th 1-го типу (IFN- γ , TNF- α).

У більшості пацієнтів з проявами рецидивного простого герпесу слизової рота і губ спостерігалось підвищення концентрації специфічного IgG в периферійній крові не тільки під час рецидиву, але і в ремісії.

Враховуючи ключову роль деяких цитокінів в механізмі продукції IgG, ми вирішили визначити їх різницю в період рецидиву та ремісії захворювання.

Результати досліджень рівня сироваткових цитокінів у хворих на рецидивний простий герпес під час ремісії захворювання представлені в табл.3.24

Показники Th1 і Th2 цитокінового профілю у хворих рецидивним простим герпесом в ремісії захворювання

Показники концентрації цитокінів в сироватці, pg/ml	Контрольна група (n=30)	Ремісія простого герпесу (n=105)	P
IFN- γ	2,3 \pm 0,8	1,9 \pm 0,2	<0,05
TNF- α	1,2 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	<0,05
IL-4	20,1 \pm 0,7	25,1 \pm 0,3	<0,05
IL-10	55,1 \pm 3,2	56,01 \pm 0,3	<0,05

Примітка. Показники вірогідного відрізняються від контрольної групи (p<0,05)

У хворих на рецидивний простий герпес під час ремісії спостерігалось достовірне збільшення концентрації IFN- γ , TNF- α , та незначне збільшення рівня IL-4, IL-10.

Отримані нами результати дозволяють стверджувати, що зменшення синтезу цитокінів Th1 типу під час ремісії рецидивним простим герпесом може свідчити про наближення рецидиву захворювання.

Th1 лімфоцити продукують IFN- γ та TNF- α , активують макрофаги, а Th2 лімфоцити продукують IL-4 та IL-10, якими подається сигнал В-лімфоцитам до початку синтезу IgG. Цитокіни, що продукуються Th2 лімфоцитами, стимулюють проліферацію та диференціювання В-лімфоцитів, а також пригнічують активність Th1 клітин.

Проведене нами дослідження показує, що така модель Th1/Th2 рівноваги зі зрушенням імунної відповіді у бік Th2 типу значною мірою пояснює механізми імунологічних процесів при рецидивному простому герпесі. Хворі з РПГ проявляють виражений двофазний тип Th-залежної імунної відповіді. При цьому домінуюча Th2-залежна імунна відповідь проявляє себе в рецидиві захворювання (Додаток В), а Th1 – в ремісії (Додаток Г). Враховуючи ці значення, можна більш коректно впливати на стан

імунної системи, а відповідно і лікування хворих рецидивним простим герпесом не тільки слизової рота і губ, а і будь-якої локалізації.

Резюме: 1. Під час рецидиву простого герпесу спостерігається збільшення показників концентрації цитокінів IL-4 у 2,5 рази та IL-10 у 1,2 рази та зменшення рівня IFN- γ у 4,6 рази, TNF- α у 4,0 рази в сироватці крові хворих в порівнянні з контрольною групою.

2. Під час ремісії захворювання спостерігається 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.

3.4. Особливості місцевого імунітету у хворих на РПГ

Вивчення місцевого імунітету порожнини рота було проведене у 105 хворих на рецидивний простий герпес. Жодному із хворих до імунологічного дослідження не проводилось лікування будь-яким імуномодулятором. У якості контрольних використовували дані аналогічних показників 30 клінічно здорових осіб віком від 18 до 35 років. Середнє значення вмісту sIgA в ротовій рідині обстежених пацієнтів складало $0,052 \pm 0,04$ г/л, що значно нижче показників практично здорових $0,15 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,05$). Середній показник рівня лізоциму ротової рідини у хворих рецидивним простим герпесом також був істотно знижений та дорівнював $12,05 \pm 0,3$ мг/г білка, що значно нижче середніх показників контрольної групи $17,05 \pm 0,32$ мг/г, $p < 0,05$. Середній показник рН слини у цих хворих складав $6,9 \pm 0,3$, що нижче ніж у здорових $7,2 \pm 0,05$ (табл.3.25).

Показники місцевого імунітету у хворих простим герпесом під час рецидиву

Показник	Контрольна група (n=30)	Рецидив (n=105)	P
sIgA, г/л	0,15±0,04	0,052±0,04	<0,05
лізоцим, мг/г білка	17,05±0,32	12,05±0,3	<0,05
pH	7,2±0,05	6,9±0,3	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ – вірогідність розходжень, порівняно з контрольною групою

Порівнюючи середні показники sIgA, лізоциму, pH ротової рідини хворих рецидивним простим герпесом слизової рота і губ, наведені в табл.3.2.1. з аналогічними показниками практично здорових осіб контрольної групи, слід відмітити значні порушення місцевого імунного статусу, які характеризуються дефіцитом sIgA, лізоциму та зниженням pH.

Зважаючи на той факт, що рецидивний простий герпес слизової рота і губ протікає на фоні різних загальносоматичних захворювань та має різний ступінь тяжкості перебігу, був проведений аналіз стану місцевого імунітету обстежених пацієнтів з різним ступенем тяжкості перебігу патологічного процесу.

При визначенні стану місцевого імунітету порожнини рота при різних ступенях тяжкості перебігу простого герпесу у осіб молодого віку виявлені істотні зміни місцевих факторів захисту при всіх ступенях тяжкості перебігу захворювання порівняно з пацієнтами контрольної групи, а особливо при тяжкому (табл.3.26).

Показники місцевого імунітету у хворих рецидивним простим герпесом в залежності від ступеня тяжкості процесу

Показник	Контрольна група (n=30)	Ступінь тяжкості перебігу			P
		Легкий (n=14)	Середній (n=53)	Тяжкий (n=38)	
sIgA, г/л	0,15±0,01	0,083±0,05	0,037±0,04	0,035±0,03	<0,05
лізоцим мг/г білка	17,05±0,32	15,1±0,2	11,05±0,3	10,01±0,2	<0,05
pH	7,2±0,05	7,1±0,2	6,9±0,1	6,8±0,5	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ – вірогідність розходжень, порівняно з контрольною групою

У хворих з легким ступенем захворювання середнє значення sIgA знаходилось на рівні $0,083 \pm 0,05$ г/л. Це значно нижче аналогічних показників здорових осіб $0,15 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,05$, але достовірно від них не відрізняється за виключенням значень у хворих з тяжким ступенем перебігу захворювання $0,035 \pm 0,03$ г/л. Середні значення лізоциму хворих в усіх групах були помітно знижені та достовірно ($p < 0,05$) відрізняються від даних контрольної групи – $17,05 \pm 0,32$ мг/г білка. Середні значення вмісту лізоциму в ротовій рідині у хворих з легким ступенем тяжкості склали $15,1 \pm 0,2$ мг/г білка, що достовірно ($p < 0,05$) вище рівня значень у пацієнтів з тяжким ступенем перебігу – $10,01 \pm 0,2$ мг/г білка.

Значення pH ротової рідини у хворих з легким ступенем перебігу захворювання становило $7,1 \pm 0,2$, що практично не відрізняється від значень контрольної групи – $7,2 \pm 0,05$. Значення показників у хворих з тяжким ступенем значно нижчі від показників хворих з легким ступенем перебігу і становлять $6,8 \pm 0,5$.

Таким чином, аналіз проведених досліджень свідчить, що у хворих на рецидивний простий герпес залежно від ступеня тяжкості перебігу патологічного процесу відмічаються суттєві порушення показників місцевого імунітету порожнини рота.

Дослідження стану місцевого імунітету порожнини рота під час рецидиву та ремісії захворювання виявило, що всі показники значно відрізняються від середніх значень практично здорових осіб контрольної групи.

Середнє значення sIgA у хворих під час рецидиву та ремісії РПГ перебували на рівні $0,052 \pm 0,04$ г/л та $0,076 \pm 0,01$ г/л, що достовірно нижче рівня у осіб контрольної групи - $0,15 \pm 0,01$ г/л (табл.3.27).

Таблиця 3.27

Показники місцевого імунітету хворих на простий герпес слизової рота і губ під час рецидиву та ремісії

Показник	Контрольна група (n=30)	Рецидив РПГ (n=105)	Ремісія РПГ (n=105)	P
sIgA, г/л	$0,15 \pm 0,01$	$0,052 \pm 0,04$	$0,076 \pm 0,01$	<0,05
лізоцим, мг/г білка	$17,05 \pm 0,32$	$12,05 \pm 0,3$	$13,5 \pm 0,5$	<0,05
pH	$7,2 \pm 0,05$	$6,9 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,25$	<0,05

Примітка. $p < 0,05$ – вірогідність розходжень у порівнянні з контрольною групою

Середній показник вмісту лізоциму у хворих під час рецидиву знаходився в межах $12,05 \pm 0,3$ мг/г білка, що суттєво нижче від показників здорових – $17,051 \pm 0,32$ мг/г білка. Дані значення під час ремісії становили $13,5 \pm 0,5$, що також достовірно нижче рівня контрольної групи. Порівнюючи середні показники вмісту лізоциму у хворих на рецидивний простий герпес під час рецидиву та ремісії, слід зазначити достовірну відмінність їх середніх значень.

Показник pH під час рецидиву був значно знижений - $6,9 \pm 0,3$ в порівнянні з контрольною групою - $7,2 \pm 0,05$ і відрізнявся від показників під час ремісії - $7,1 \pm 0,25$.

Таким чином, проведений порівняльний аналіз середніх значень показників місцевого імунітету порожнини рота у хворих на рецидивний простий герпес під час рецидиву та ремісії захворювання виявив, що найбільш виражені та вірогідні зміни показників sIgA, лізоциму та рН спостерігалися у пацієнтів під час рецидиву захворювання.

При аналізі середніх показників місцевого імунітету порожнини рота у хворих з різною загальносоматичною патологією встановлено, що при усіх загальносоматичних захворюваннях середні значення місцевих імунологічних показників суттєво відрізняються від аналогічних середніх показників осіб контрольної групи.

Середнє значення sIgA в обстежених хворих простим герпесом із загальносоматичною патологією ШКТ знаходилося на рівні $0,055 \pm 0,01$ г/л. У пацієнтів з ЛОР-патологією аналогічний показник знаходився в межах ($0,067 \pm 0,008$ г/л), в осіб з захворюваннями дихальної системи - $0,082 \pm 0,006$ г/л, у хворих з поєднаною загальносоматичною патологією середній показник sIgA становив $0,063 \pm 0,007$ г/л. Це достовірно нижче ніж у осіб контрольної групи - $0,15 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,05$).

Порівнюючи середні значення sIgA між групами хворих з різними загальносоматичними захворюваннями, слід відмітити наявність статистично достовірної відмінності між хворими з захворюваннями ШКТ - $0,055 \pm 0,007$ г/л, ЛОР-патологією - $0,082 \pm 0,006$ г/л ($p < 0,05$). Аналогічно відмічені відмінності між групою з захворюваннями дихальної системи - $0,082 \pm 0,006$ г/л та поєднаною загальносоматичною патологією - $0,063 \pm 0,007$ г/л. Аналіз показників лізоциму у хворих з різними загальносоматичними захворюваннями виявив його істотне зниження в усіх групах. Найбільш істотним зниженням лізоциму ротової рідини спостерігалось у хворих із захворюваннями ШКТ - $9,05 \pm 0,1$ мг/г білка. Цей показник відрізняється від середніх значень у осіб з ЛОР-патологією - $11,2 \pm 0,1$ мг/г білка та захворюваннями дихальної системи - $14,5 \pm 0,2$ мг/г білка. Він може бути

порівняним із хворими, що мають поєднану загальносоматичну патологію – $8,9 \pm 0,1$ мг/г ($p < 0,05$).

Показники рН ротової рідини у пацієнтів з різною загальносоматичною патологією були знижені в усіх групах. Найбільш істотне зниження виявлене в групі із захворюваннями ШКТ $6,9 \pm 0,02$ та при поєднаній загальносоматичній патології - $6,8 \pm 0,05$.

Проведений порівняльний аналіз залежності показників місцевого імунітету порожнини рота у хворих від супутньої патології виявив найбільш істотні зміни у хворих із захворюваннями ШКТ та поєднаною загальносоматичною патологією, що виражається в значному зниженні sIgA, лізоциму, рН.

Резюме: 1. Під час рецидиву простого герпесу показники sIgA, лізоциму ротової рідини значно знижені в порівнянні з контрольною групою в 2,9 і 1,4 рази та ремісією захворювання в 1,5 і 1,2 рази. Спостерігається зміщення рН ротової рідини до $6,9 \pm 0,3$.

2. Під час рецидиву простого герпесу у хворих з тяжким ступенем спостерігалось значне зниження показників sIgA в 2,4 рази, лізоциму в 1,5 рази та зміщення рН до $6,8 \pm 0,5$ ротової рідини у кислий бік в порівнянні з показниками хворих з легким ступенем, у яких зміни цих показників були маловираженими відносно контрольної групи.

3. Під час ремісії показники sIgA в 1,5 разів, лізоциму в 1,2 рази незначно підвищувались у порівнянні з рецидивом, але були значно нижчими за норму в 2 рази і в 1,3 рази відповідно.

4. При дослідженні даних показників місцевого імунітету у хворих з загальносоматичною патологією виявлене найбільше зниження їх у хворих з захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

3.5. Клініко-імунологічні паралелі в лікуванні рецидивного простого герпесу у осіб молодого віку

На сьогоднішній день методи лікування герпетичної інфекції мають на меті скорочення термінів лікування та профілактику рецидивів захворювання. З цією метою застосовують різні засоби патогенетичного впливу, проте вони дозволяють отримати ефективний результат лікування не в усіх випадках. А препарати етіотропної дії не мають профілактичного впливу, тому потрібні, технології, які базуються на сутності змін імунного статусу.

Враховуючи це протягом багатьох років приймалися чисельні спроби підвищити ефективність лікування герпетичної інфекції застосуванням комбінованої терапії. З цією метою використовували поєднання етіотропних та імуномодуючих засобів з різними механізмами дії.

Імунологічні компоненти патогенезу РПГ, складність взаємодії різних ланок імунітету і особливостей їх реагування на вірус потребують розглянути це питання з точки зору клінічної імунології. Одним із фундаментальних її засад є вплив лікарських засобів на чітко визначені точки патогенезу захворювання, що дозволяє запропонувати диференційний підхід до лікування хворих на рецидивний простий герпес.

Виявлені нами імунологічні особливості при різному перебігу захворювання дозволяють індивідуально призначити схему лікування. В основі даного підходу лежить загальна оцінка стану хворого залежно від кількісної і якісної імунної недостатності, яка призводить до рецидивів простого герпесу (табл.3.28).

Типи імунопатогенезу рецидивів простого герпесу слизової рота і губ

Клінічний перебіг простого герпесу	Типи імунних порушень
Рідкі рецидиви простого герпесу (1-2 р. на рік)	I – транзиторні порушення
Часті рецидиви простого герпесу (5 разів і більше)	IIА – імунодефіцит з переважанням гуморальної відповіді (фонові концентрації ІІ-4, ІІ-10) IIВ – імунодефіцит з переважанням Т-клітинної відповіді (фонові концентрації ІFN-γ, TNF-α) IIС – імунодефіцит недиференційованого типу
Помірні рецидиви простого герпесу (3-4 рази на рік)	Поєднання декількох типів імунопатогенезу (I, IIА, IIВ)

Для вибору оптимального підходу до методу лікування нами були модифіковані клінічний індекс терапевтичної тактики (КІТТ) та клініко-імунологічний індекс етіопатогенетичної терапії (КІЕПТ) [144].

ІТТ_М (індекс терапевтичної тактики модификований) – індекс оцінює клінічні складові захворювання та дозволяє розробити підхід до ведення хворого на рецидивний простий герпес. При цьому можливо зосередитись тільки на лікуванні кожного конкретного рецидиву або системного лікування з метою профілактики наступних загострень.

Індекс розраховують за формулою:

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

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.

Далі представлені шкали для розрахунку даного індексу для хворих на простий герпес.

Шкала частоти рецидивів простого герпесу СОПР і губ

Частота рецидивів	1-2 рази на рік	3-4 рази на рік	більше 5 разів на рік
значення <i>a</i>	2	3	4

Шкала тривалості рецидивів простого герпесу СОПР і губ

Тривалість рецидиву	до 7 днів	8-14 днів	понад 14 днів
значення <i>b</i>	1	2	3

Шкала загальної тривалості захворювання

Тривалість захворювання	до 5 років	6-10 років	понад 10 років
значення <i>c</i>	1	2	3

Шкала схильності до зростання частоти рецидивів простого герпесу слизової рота і губ

Схильність до зростання частоти рецидивів	Є схильність	Немає схильності
значення <i>d</i>	2	1

Отримані в результаті розрахунку індексу значення відповідають адекватному об'єму лікування хворого на рецидивний простий герпес слизової рота і губ (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

Відповідність значень ІТТ_М і тактики лікування хворих на рецидивний простий герпес

Значення ІТТ _М	Тактика лікування хворого
0,5-1,5	Лікування кожного конкретного рецидиву
1,6-2,0	Погранична ситуація, що потребує додаткової оцінки імунного статусу і визначення ІЕПТ
від 2,1 і вище	Етіотропна і імунна терапія залежно від значення ІЕПТ

Досліджувані клінічні показники та індекси прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету. Тому, якщо ІТТ_М вказує на транзиторний характер порушень (значення 0,5-1,5), то будь-яке вторгнення в імунну систему є протипоказаним, так як може призвести до непередбачуваних результатів.

Доцільність проведення етіотропного лікування у випадку розвитку рецидиву при транзиторних порушеннях в імунній системі є очевидною. Найбільш ефективними будуть у даному випадку ациклічні синтетичні нуклеозиди: фамвір, валтрекс по 500 мг 2 рази на добу протягом 5-7 днів, або «золотого стандарту» ацикловіру по 200мг 5 разів на добу протягом 5-7 днів. Такі дози препаратів швидко гасять клінічні прояви рецидиву. Однак використання етіотропних антивірусних препаратів доцільно у ранні терміни (в перші 1-2 дні) рецидиву, що значно підвищує ефективність лікування.

Коли значення ІТТ_М вказує на необхідність профілактики рецидивів, індекс ІЕПТ дозволяє визначити етіопатогенетичну спрямованість лікування. Він враховує основні кількісні і якісні різновиди варіантів порушень противірусного захисту та визначає шлях їх корекції.

Розрахунок індексу ІЕПТ базується на уведенні в формулу значень імунологічних показників у вигляді відповідних шкал, де за одиницю імунологічних показників прийнято значення норми.

Враховуючи зміни в імунопатогенезі рецидивного простого герпесу, що виникають під час рецидиву та ремісії захворювання, вирішили доцільним розрахувати індекси етіопатогенетичної терапії окремо для характеристики продукції цитокінів Th₁ (Тхелперами 1 типу) і Th₂ (Тхелперами 2 типу):

$$IEPT_{Th1} = \frac{[ITT_M + \sqrt{i^2 + f^2}] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

$$IEPT_{Th2} = \frac{[ITT_M + \sqrt{n^2 + k^2}] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

де i – значення по шкалі IFN- γ ;

f - значення по шкалі TNF- α ;

n - значення по шкалі ІЛ-10;

k - значення по шкалі ІЛ-4;

t - значення по шкалі співвідношення функціональної активності CD4⁺/CD8⁺ лімфоцитів

Шкала значень IFN- γ

Рівень продукції IFN- γ	$\ll 1$	< 1	$= 1$	> 1
Значення шкали i	-2	-1	0	1

Шкала значень TNF- α

Рівень продукції TNF- α	$\ll 1$	< 1	$= 1$	> 1
Значення шкали f	-2	-1	0	1

Шкала значень IL-4

Рівень продукції IL-4	$\ll 1$	< 1	$= 1$	> 1	> 2
Значення шкали k	-2	-1	0	1	2

Шкала значень IL-10

Рівень продукції IL-10	$\ll 1$	< 1	$= 1$	> 1	> 2
Значення шкали n	-2	-1	0	1	2

Шкала індексу співвідношення функціональної активності CD4+/CD8+ лімфоцитів

Значення індексу співвідношення	$\ll 1$	< 1	$= 1$
Значення шкали t	-2	-1	0

Значення індексу та відповідне спрямування лікування склали певний алгоритм (табл.3.30).

Таблиця 3.30

Співвідношення показників ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} та спрямування етіопатогенетичної терапії простого герпесу СОПР і губ

Значення ІЕПТ _{Th1} і ІЕПТ _{Th2}	Спрямування терапії
1,0 - 2,0	Імуномодулювальна терапія (індуктор інтерферону I рівень)
2,1 - 3,0	Імуномодулювальна терапія (індуктор інтерферону II рівень)
3,1 - 4,0	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди)
4,1 - 5,0	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди + індуктор інтерферону I рівень)
5,1 - 8,0	Етіотропна терапія (синтетичні нуклеозиди) та імуномодулятори (індуктор інтерферону II рівень)
8,1 і більше	Імунозамісна терапія (препарати інтерферону)

Клінічна характеристика хворих згідно клінічної та імунологічної оцінки їх стану представлена в таблиці 3.31.

Таблиця 3.31

Клінічна характеристика хворих на РПГ СОПР і губ

Кількість хворих	n=30	n=75
Тривалість захворювання	до 5 років	6 - 10 і більше років
Тривалість рецидиву	до 7 днів	8 - 14 та більше днів
Частота рецидивів на рік	3-4 рази	більше 5 разів
Схильність до зростання частоти рецидивів	немає	є
ІЕПТ _{Th1}	3,1 - 4,0 3,1 - 4,0 3,1 - 4,0	n=30 n=38 n=37
ІЕПТ _{Th2}	3,1 - 4,0 4,1 - 5,0 5,1 - 8,0	n=30 n=38 n=37

Після розрахунків індексів ITT_M та $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ хворі простим герпесом були розподілені (згідно клінічної картини та значень індексів) на дослідні групи (табл.3.32). Виходячи з їх клінічної картини та імунологічного стану були розроблені наступні диференційовані методи лікування:

Основними критеріями оцінки достовірності індексів при виборі методу лікування було тривале спостереження за хворими (не менше одного року) та лабораторне тестування після проведеного курсу лікування та в ремісії.

У всіх пацієнтів спостерігалась нормалізація імунного статусу. 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.

Поскільки хворі на рецидивний простий герпес слизової рота, губ і щелепно-лищевої ділянки потребують постійного диспансерного спостереження та для розробки спеціальної карти диспансерного хворого, ми спробували спрогнозувати тривалість ремісії після проведеного лікування. Для цього був розроблений індекс прогнозування тривалості ремісії (ІПТР), який визначають за формулою:

$$IPTR = \frac{IEPT_{Th2a} - IEPT_{Th2n}}{IEPT_{Th1a} - IEPT_{Th1n}};$$

де $IEPT_{Th2a}$ і $IEPT_{Th1a}$ - до лікування

$IEPT_{Th2n}$ і $IEPT_{Th1n}$ - після лікування

Розподіл хворих РПГ на групи за методами лікування

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

Формули $IEPT_{Th1a}$ і $IEPT_{Th2a}$ та $IEPT_{Th1n}$ і $IEPT_{Th2n}$ дають можливість прослідкувати баланс продукції цитокінів $IFN-\gamma$ і $TNF-\alpha$ та протилежних їх супресорних $IL-4$ та $IL-10$ до та після лікування і визначити, по якому шляху: клітинному чи гуморальному буде спрямована імунна відповідь, а значить від цього напряму залежить тривалість ремісії і наближення періоду рецидиву (табл.3.33).

Таблиця 3.33

Шкала значень індексу прогнозування тривалості ремісії

Тривалість ремісії (міс.)	3	6	9	12
ПТР (бали)	3,1-4,0 і ↑	2,1 - 3,0	1,6 - 2,0	0,5 - 1,5
Диспансерне спостереження (кількість викликів)	1 раз кожні 3 міс.	1 раз на 6 міс.	1 раз за 9 міс.	1 раз на рік

За даними таблиці можна визначити, якщо індекс ПТР складає від 0,5 до 1,5 балів, то ремісія буде найдовшою, а при значеннях цього індексу від 3,1 до 4,0 і більше тривалість ремісії буде найкоротшою. Відповідно, при найдовшій ремісії кількість викликів для диспансерного спостереження буде найменшою (1 раз протягом року), а при найкоротшій ремісії – кількість диспансерних відвідувань збільшується до 1 разу кожні три місяці.

Резюме: Індеси ITT_M та $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ відображають індивідуальні особливості порушень імунної відповіді та прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету. Розроблені варіанти індексів дозволяють об'єктивно оцінити тяжкість захворювання на рецидивний простий герпес та дають можливість диференційованого вибору методу лікування в кожному конкретному випадку. Це дозволяє підвищити клінічну ефективність лікування хворих на рецидивний простий герпес.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОГО ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ СЛИЗОВОЇ РОТА І ГУБ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

4.1. Клінічна ефективність лікування

Після розподілу 105 хворих на три дослідні групи за визначеними клінічними і імунологічними критеріями та значеннями індексів терапевтичної тактики і етіопатогенетичної терапії проводили лікування під час рецидиву та ремісії захворювання.

Основними критеріями оцінки достовірності індексів при виборі методу лікування служило тривале, не менше одного року, клінічне спостереження за хворими та моніторинг імунологічних показників після проведеного лікування.

При підході до вибору методу лікування на основі розрахунку розроблених індексів, у всіх хворих спостерігалась або нормалізація імунного статусу, або визначалась тенденція до нормалізації в результаті переключення гуморальної відповіді на клітинну, що дозволяє під час ремісії захворювання проводити підтримуючу тільки імунокорегувальну терапію і тим самим збільшити тривалість міжрецидивних проміжків та запобігати розвитку можливих ускладнень.

Як наслідок такого диференційованого підходу до вибору методу лікування визначався клінічний ефект у всіх хворих, чого не вдавалося

досягнути при призначенні лікування без врахування типів імунопатогенезу захворювання.

Таким чином першу дослідну групу склали 30 осіб молодого віку хворих на рецидивний простий герпес слизової рота і губ. Значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} відповідно становили від 3,1 до 4,0 балів та від 3,1 до 4,0 балів, що свідчить про транзиторний імунодефіцит з переважанням гуморальної відповіді (фонові концентрації ІЛ-4 і ІЛ-10) під час рецидиву захворювання. Цим хворим призначали тільки етіотропну терапію для лікування кожного конкретного рецидиву. Із етіотропних препаратів був обраний ацикловір – «золотий стандарт» лікування герпесвірусних інфекцій. Його призначали по 200мг 5 разів на добу протягом 5 діб з одночасними аплікаціями мазі ацикловіру 0,5% на елементи ураження слизової рота і губ.

Другу дослідну групу склали 38 хворих. Значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} були відповідно від 3,1 до 4,0 і від 4,1 до 5,0 балів, що свідчить про більш глибокі зміни в імунній системі із значним переважання гуморальної відповіді під час рецидиву. Тому в цій групі, крім етіотропної терапії ацикловіром – за схемою по 200мг 5 разів на добу протягом 5 днів призначали імуномодулювальний препарат, індуктор ендogenous гамма-інтерферону, яким є Ербісол. Ербісол вводили внутрішньом'язево по 2мл протягом 10 днів. Враховуючи особливості впливу цього лікарського засобу на макрофагальну ланку, одночасно з внутрішньом'язевим введенням застосовували аплікації препарату на ділянки слизової з елементами ураження 4-5 разів на добу по 15-20 хвилин до повної епітелізації ерозій.

В третій дослідній групі, що складалася з 37 хворих, значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} відповідали розмаху від 3,1 до 4,0 та від 5,1 до 8,0 і вище. Високі значення балів індексу ІЕПТ_{Th2} свідчать про досить значне переважання гуморальної відповіді в рецидиві захворювання, що потребує застосування для корекції таких змін препарату із вираженою інтерфероноіндукувальною здатністю, противірусною активністю та репаративними можливостями. Таким вимогам відповідає препарат Ербісол-

Ультрафарм. Його застосовували по 2мл внутрішньом'язево протягом десяти днів з одночасними аплікаціями на слизову по 15-20 хвилин 5 разів на добу до повної епітелізації ерозій. Ербісол-Ультрафарм застосовували на фоні прийому ацикловіру за попередньою схемою (по 200мг 5 разів на добу протягом 5 днів).

Необхідно відмітити, що етіотропні препарати, в нашому дослідженні – ацикловір, призначали в перший день проявів елементів уражень, а з другого дня, за результатами імунологічного дослідження, застосовували один із імуномодулювальних засобів за попередніми схемами (Додаток Д).

Динаміку клінічних проявів рецидивного простого герпесу в процесі лікування аналізували диференційовано в кожній групі хворих за строками повного або часткового регресу об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання. Клінічні результати лікування РПГ під час рецидиву представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Клінічна ефективність лікування рецидивного простого герпесу
слизової рота і губ**

Дослідні групи хворих	Результати лікування								Разом	
	Клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року)		Значне покращення (скорочення частоти рецидивів в 3-4р.)		Незначне покращення (зменшення частоти рецидивів в 2р.)		Відносна ефективність (відсутність наростання частоти рецидивів)			
	абс	в %	абс	в %	абс	в %	абс	в %	абс	в %
Група 1	-	-	-	-	-	-	30	28,57	30	28,57
Група 2	14	13,33	13	12,38	11	10,48	-	-	38	36,19
Група 3	20	19,05	12	11,43	5	4,76	-	-	37	35,24
Всього	34	32,38	25	23,81	16	15,24	30	28,57	105	100

Оцінюючи терапевтичну ефективність застосованих методів спрямованого етіопатогенетичного лікування, необхідно відзначити, що в

другій та третій дослідних групах хворих, які отримували поряд із етіотропною терапією імуномодулювальні засоби Ербісол та Ербісол-Ультрафарм, повне клінічне одужання, тобто відсутність рецидивів протягом року, спостерігалось у 14 хворих (13,33%) і 20 хворих (19,05%) відповідно. Значне покращення-скорочення частоти рецидивів в 3-4 рази при використанні в комплексному лікуванні Ербісолу відмічалось у 13 хворих (12,38%), а при застосуванні Ербісолу-Ультрафарм - у 12 хворих (11,43%). Незначне покращення, тобто зменшення частоти рецидивів у 2 рази, при лікуванні в групі з препаратом Ербісол відмічалось у 11 хворих (10,48%), а у групі з Ербісолом-Ультрафарм у 5 хворих (4,76%).

Отже, клінічні результати лікування були значно вираженими в третій дослідній групі, де у найбільшій кількості хворих – 20 хворих (19,05%) досягнуто стійкої ремісії – відсутність рецидивів протягом року, і тільки у 5 хворих (4,76%) частота рецидивів зменшилася у 2 рази.

В другій дослідній групі клінічні результати лікування мали рівномірний характер. Так, у 14 хворих (13,33%) – рецидивів протягом року не спостерігалось, у 13 хворих (12,38%) – частота рецидивів скоротилась у 3-4 рази, у 11 хворих (10,48%) – частота рецидивів зменшилася в 2 рази.

Кращих результатів лікування досягнуто в третій дослідній групі, завдяки застосуванню препарату Ербісолу-Ультрафарм з імуномодулювальною та противірусною дією, на відміну від Ербісолу, який є тільки імуномодулятором.

Основним клінічним результатом лікування в першій дослідній групі, де використовували тільки етіотропний препарат Ацикловір за схемою, для купірування кожного конкретного рецидиву, була відсутність наростання частоти загострень захворювання протягом року. Спостереження за хворими цієї групи підтвердило висновки багатьох авторів про те, що протирецидивний ефект ацикловіру виявляється лише під час його вживання. По закінченні курсу лікування, рецидиви, на жаль, поновлюються з попередньою частотою або відмічається наростання їх частоти, що змушує

поновлювати чи продовжувати лікування. До того ж, питання про те, як довго безперервно можна застосовувати цей препарат, ще залишається відкритим. Тривале лікування ацикловіром може призводити до резистентності до нього. Таке явище є добре відомим і має назву «ацикловір-резистентний простий рецидивний герпес».

Підсумовуючи клінічні результати лікування загалом в трьох дослідних групах, визначаємо високу ефективність при комплексному застосуванні препаратів Ербісолу за розробленими схемами – клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) спостерігалось у 34 хворих (32,38%) у 25 хворих (23,81%) і незначне покращання (зменшення частоти рецидивів у 2 рази) у 16 хворих (15,24%), та відносну ефективність (відсутність наростання частоти рецидивів) у 30 хворих (28,57%) при лікуванні етіотропним препаратом ацикловір за схемою. Слід підкреслити, що у жодній із досліджуваних груп після лікування клінічного погіршення не спостерігали. На рисунку 4.1 показана ефективність лікування в усіх дослідних групах.

Про клінічну ефективність проведеного лікування, певною мірою, можна судити не тільки за зменшенням частоти виникнення рецидивів, але й за тривалістю наступних періодів рецидиву та ремісії (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Результати клінічного лікування за тривалістю наступних рецидивів

Дослідні групи хворих	Тривалість рецидиву, (дні, абс, %)					
	до лікування			після лікування		
	дні	абс	%	дні	абс	%
Група 1	7,6±0,8	30	28,57	6,9±1,3	30	28,57
Група 2	9,8±0,1	38	36,19	7,1±0,2	38	36,19
Група 3	14,01±0,1	37	35,24	8,7±0,3	37	35,24
Всього	10,47±0,3	105	100	7,6±0,6	105	100

ГРУПИ

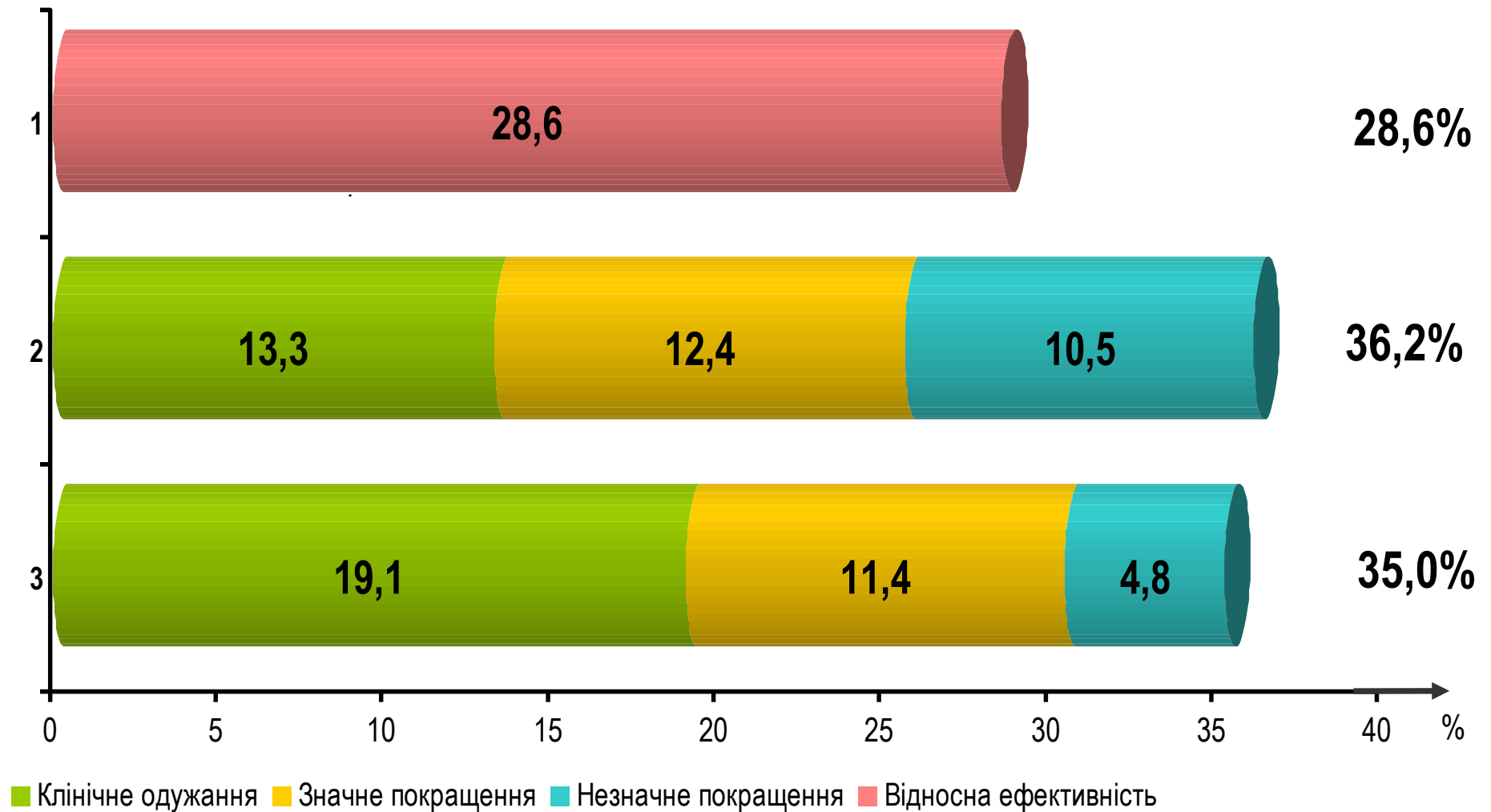
 $\Sigma = 100\%$ 

Рис.4.1. Результати клінічного ефекту лікування трьох дослідних груп

Як видно з таблиці 4.2, тривалість рецидиву до лікування в другій та третій дослідних групах становила $9,8 \pm 0,1$ та $14,01 \pm 0,1$ днів, що значно перевищувало значення в першій групі $7,6 \pm 0,8$, де тривалість рецидиву наближалась до класичної (до 7 днів тривалості гострого процесу). Після проведеного курсу лікування за розробленими схемами в першій дослідній групі, де використовували ацикловір тривалість рецидиву практично не змінилась і становила $6,9 \pm 1,3$ днів, а в другій і третій групах відмічалось скорочення в 1,4 рази ($7,1 \pm 0,2$ днів) та в 1,6 разів ($8,7 \pm 0,3$ днів) порівняно з тривалістю до лікування. Відповідно, прослідкувати зміни в перебігу періоду ремісії можна за даними таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

Результати клінічного лікування за тривалістю ремісії

Дослідні групи хворих	Тривалість ремісії, (дні, абс, %)					
	до лікування			після лікування		
	дні	абс	%	дні	абс	%
Група 1	$90,1 \pm 0,5$	30	28,57	$92,2 \pm 0,1$	30	28,57
Група 2	$72,2 \pm 0,3$	38	36,19	$122,1 \pm 0,5$	38	36,19
Група 3	$65,5 \pm 0,1$	37	35,24	$185,2 \pm 0,2$	37	35,24
Всього	$75,9 \pm 0,3$	105	100	$133,2 \pm 0,3$	105	100

Якщо в першій дослідній групі в середньому тривалість ремісії складала $90,1 \pm 0,5$ днів, тобто рецидиви спостерігались 4 рази в рік, то після проведеного лікування ацикловіром, практично змін в динаміці не відбулося – рецидиви виникали з попередньою частотою (4 рази протягом року), і період ремісії залишився незмінним ($92,2 \pm 0,1$ днів). В другій і третій дослідних групах до лікування тривалість ремісії складала $72,2 \pm 0,3$ днів (5 рецидивів в рік) і $65,5 \pm 0,1$ днів (рецидив виникав 6 разів в рік), а після лікування відповідно $122,1 \pm 0,5$ днів і $185,2 \pm 0,2$ днів, що продовжило період ремісії в 1,7

разів та 2,8 разів. Це говорить про високу ефективність розроблених схем лікування рецидивного простого герпесу.

Загалом тривалість ремісії до лікування складала $75,9 \pm 0,3$ днів (рецидив виникав 4,7 разів в рік), а після проведеного лікування за індивідуальними підібраними схемами спостерігається подовження до $133,2 \pm 0,3$ днів (період ремісії збільшився в 1,8 разів).

Після проведеного курсу медикаментозного лікування у всіх хворих відзначалось зникнення основних симптомів захворювання: свербіння, пощипування, гіперемії, набряку, болю та явищ загальної інтоксикації. Ерозовані поверхні швидко епітелізувались (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Клінічні результати лікування РПГ (абс, %)

Групи хворих	Зменшення гіперемії, набряку болю, %				Початок епітелізації, %				Повна епітелізація, %				Разом	
	після 1-го дня		після 2-3 днів		після 2-3 днів		після 4-6 днів		після 5-6 днів		після 7-8 днів			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Група 1	8	7,62	22	20,9	10	9,52	20	19,0	13	12,3	17	16,1	30	28,5
Група 2	18	17,14	20	19,0	16	15,2	22	20,9	20	19,0	18	17,1	28	36,1
Група 3	21	20,00	16	15,2	27	25,7	10	9,52	25	23,8	12	14,4	37	35,2
Всього	47	44,76	58	55,2	53	50,4	52	49,5	58	55,2	47	44,7	105	100

Вже після першого дня лікування, особливо в другій та третій дослідних групах у 18 хворих (17,14%) та у 21 хворого (20,00%) відповідно зменшились явища гіперемії, набряку, болю, і тільки у 8 хворих (7,62%) першої групи. Але після третього дня лікування в усіх трьох досліджуваних

групах ці симптоми зникали. У найбільшій кількості хворих – у 21 чоловік (20,00%) місцеві явища болю гіперемії, набряку зникли після першого дня комплексного лікування з Ербісолом-Ультрафарм. Непогані показники були і в групі лікування Ербісолом – ці явища після першого дня лікування зникли у 18 хворих (17,14%). У найбільшій кількості хворих у 27 чоловіків (25,72%) і 16 чоловіків (15,24%) в третій і другій групі після двох-трьох днів комплексного лікування починалася епітелізація елементів уражень, а повністю завершувалася після 5-6 днів лікування у 25 чоловіків (23,81%) і 20 чоловіків (19,05%) відповідно, що дозволяє говорити про досить високу репаративну активність препаратів групи Ербісолу, а особливо Ербісолу-Ультрафарм. В першій дослідній групі, де застосовується тільки етіотропний препарат ацикловір, повна епітелізація ерозій наступила після 5-6 днів лікування тільки у 13 хворих (12,38%), а після 7-8 днів – у 17 хворих (16,19%). Повна епітелізація елементів уражень в третій і другій дослідних групах спостерігалась у 12 хворих (14,43%) і у 18 хворих (17,14%).

Якщо розглядати ці загальні показники по трьох дослідних групах, то можна визначити найбільш виражену клінічну ефективність у препараті Ербісол-Ультрафарм, при застосуванні якого вже після першого дня у 21 хворого (20,00%) зменшувалися гіперемія, набряк, біль, а повна епітелізація ерозивних поверхонь наступала у 25 хворих (23,81%) після 5-6 днів лікування і тільки у 12 хворих (14,43%) після 7-8 днів.

Ефективність препарату Ербісол не набагато відрізнялась від ефективності Ербісолу-Ультрафарм, але дещо була нижчою: зменшення гіперемії, набряку, болю після першого дня застосування зменшувалося у 18 хворих (17,14%), а повна епітелізація наступала у 20 хворих (19,05%) після 5-6 дня лікування. Тоді як повна епітелізація при лікуванні етіотропним препаратом наступала після 5-6 днів тільки у 13 хворих (12,38%). Виходячи, навіть із цих даних, можна відзначити вагомий вплив на стимуляцію репаративних процесів препаратів групи Ербісолу, а особливо Ербісолу-Ультрафарм з противірусною дією.

Про високу терапевтичну ефективність запропонованих схем лікування рецидивного простого герпесу з індивідуальним етіопатогенетичним спрямуванням свідчать проведені в динаміці лабораторні методи досліджень: цитологічне дослідження клітинного складу ерозивної поверхні, реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами плоского епітелію ротової порожнини (РАМ), вмісту лізоциму, секреторного sIgA та рН ротової рідини.

Динаміка змін клітинного складу ерозивних поверхонь при рецидивному простому герпесі представлена в табл.4.5. Результати цитологічного аналізу оцінювались за кількістю клітинних елементів на початку, через 2-3 дні і через 3-4 дні від початку лікування.

Аналізуючи одержані результати, можна визначити деякі закономірності змін клітинного складу ерозивних поверхонь під час комплексного лікування рецидивного простого герпесу за розробленими схемами.

У всіх хворих в препаратах-відбитках до лікування клітинний склад був неоднорідним і головним чином був представлений поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами – незміненими або в різних стадіях дегенерації. Протоплазма останніх вакуолізована, чітко прослідковується гіперсегментація ядер.

В 54,26% хворих тільки в перший день висипань до лікування визначалися гігантські багатоядерні клітини балонуючої дистрофії, що є маркерами вірусного ураження. На третій день після лікування в усіх групах хворих в препаратах-відбитках жодної такої клітини в полі зору не було зафіксовано. Ці дані говорять про досить низьку діагностичну точність цитологічного методу дослідження саме для постановки діагнозу рецидивного простого герпесу, але для отримання інформації щодо регенераторних можливостей слизової оболонки він необхідний.

До лікування в препаратах-відбитках співвідношення між незміненими нейтрофільними лейкоцитами і зруйнованими було різним в залежності від сформованих груп за спрямованим етіопатогенетичним

лікуванням. Так, в першій дослідній групі, де проводилося лікування виключно етіотропним препаратом ацикловір, клінічні прояви захворювання

Клітинний склад ерозивних поверхонь при лікуванні рецидивного простого герпесу (%)

Клітини	Дослідні групи хворих								
	Група 1 (n=30)			Група 2 (n=38)			Група 3 (n=37)		
	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування	до лікування	через 2-3 дні	в кінці лікування
Нейтрофільні лейкоцити незмінені	66,7±2,39	15,77±3,55	5,0±1,61*	47,21±2,81	15,86±0,75	4,5±0,55*	25,36±3,23	20,36±0,83	12,03±0,3*
Нейтрофільні лейкоцити зруйновані	16,2±2,93	9,3±1,96	1,31±0,3*	34,13±2,76	10,29±0,68	3,3±0,71*	57,36±3,85	28,0±1,84	18,0±0,62*
Фагоцити	8,08±1,12	2,46±0,18	-	7,0±0,69	4,07±0,29	0,7±0,19*	2,57±0,5	2,07±0,13	1,1±0,13*
Лімфоцити	3,23±0,3	0,77±0,12	-	3,21±0,26	1,71±0,16	0,4±0,2*	2,62±0,49	2,36±0,2	1,29±0,13*
Вільні макрофагоцити	2,69±0,26	0,85±0,15	-	3,14±0,29	1,07±0,16	0,1±0,07*	2,5±0,23	2,96±0,25	1,3±0,13*
Епітеліальні клітини	3,92±0,86	70,0±5,25	93,69±1,9*	4,93±0,76	67,29±1,72	91,0±1,29*	9,36±1,46	44,9±2,94	65,79±1,4*

Примітка. * $p < 0,05$ – достовірність розходження в порівнянні з показниками до лікування

були менш вираженими. А в третій групі, де до схеми включили Ербісол-Ультрафарм, клінічна картина по тяжкості перебігу була найбільш вираженою в порівнянні з першою і другою дослідною групою.

В першій дослідній групі до лікування незмінених форм нейтрофільних лейкоцитів було $66,7 \pm 2,3\%$, а зруйнованих лише $16,23 \pm 2,93\%$; в другій групі, навпаки, відсоток зруйнованих нейтрофільних лейкоцитів збільшувався до $34,15 \pm 2,76\%$, в той час, як кількість незмінених лейкоцитів зменшувалась до $47,21 \pm 2,81\%$. Така ж тенденція до збільшення кількості зруйнованих – $57,36 \pm 3,85\%$ і зменшення незмінених нейтрофільних лейкоцитів – до $25,36 \pm 3,23\%$ прослідковувалась в третій дослідній групі.

Незважаючи на те, що в препаратах-відбитках поле зору було рясно засіяне мікроорганізмами (переважно кокова флора) фагоцитоз був виражений недостатньо – $7,0 \pm 0,69\%$ і $2,6 \pm 0,5\%$ відповідно в другій і третій групах. Тільки в першій групі він був дещо вищий і складав $8,0 \pm 1,1\%$. Значний відсоток нейтрофільних лейкоцитів в стані дегенерації, слабо виражений фагоцитоз при значному бактеріальному обсіменінні свідчить про низьку реактивність хворих, особливо другої і третьої дослідних груп.

Поряд з нейтрофільними лейкоцитами в препаратах-відбитках зустрічались в незначній кількості лімфоцити ($3,2 \pm 0,3\%$, $3,2 \pm 0,26\%$, $2,6 \pm 0,49\%$), також, незначний відсоток вільних макрофагоцитів ($2,6 \pm 0,26\%$, $3,14 \pm 0,29\%$, $2,5 \pm 0,23\%$) та епітеліальних клітин ($3,9 \pm 0,9\%$, $4,9 \pm 0,76\%$, $9,3 \pm 1,4\%$) відповідно до першої, другої, третьої дослідних груп, що свідчить про низькі регенераторні можливості слизової оболонки порожнини рота у цих хворих.

Особливо в другій і третій групах патологічний процес протікав на фоні зниженої реактивності з порушенням загального стану організму, інтоксикацією. Регенераторні можливості організму і слизової оболонки рота були виражені слабо, що знайшло підтвердження в цитологічній картині ерозивних поверхонь.

Під впливом лікування в усіх дослідних групах вже через 2-3 дні в препаратах-відбитках відмічались різкі зміни як в складі, так і в співвідношенні клітинних елементів.

Помітно зменшилась кількість зруйнованих нейтрофілів до $9,8 \pm 1,36\%$, $10,3 \pm 0,6\%$ і $28,0 \pm 1,8\%$ в порівнянні з такими до лікування, а кількість незмінених склала $15,8 \pm 3,5\%$, $15,9 \pm 0,75\%$, $20,3 \pm 0,8\%$ відповідно до першої, другої, третьої дослідних груп. Значне збільшення молодих епітеліальних клітин до $70,0 \pm 5,2\%$, $67,3 \pm 1,7\%$ і $44,9 \pm 2,9\%$ відповідно до розподілу груп, свідчать про значну активацію регенераторних можливостей слизової рота під впливом лікування.

В міру збільшення кількості клітин плоского епітелію, який заповнював більшу частину поля зору в препараті-відбитку, кількість вільних макрофагоцитів і лімфоцитів поступово знижувалась. Ерозивні поверхні зменшувались в розмірі за рахунок процесу епітелізації, який починався з периферії.

Через 3-4 дні після лікування в усіх групах в препаратах-відбитках знаходили поодинокі незмінені нейтрофільні лейкоцити ($5,0 \pm 1,6\%$, $4,5 \pm 0,5\%$, $12,0 \pm 0,3\%$) відповідно, поодинокі макрофагоцити та лімфоцити. В основному все поле зору заповнювали епітеліальні клітини у вигляді значних скупчень і пластів.

Кількість епітеліальних клітин була $93,6 \pm 1,87\%$, $91,0 \pm 1,2\%$, $65,8 \pm 1,4\%$ відповідно до першої, другої, третьої груп.

Таким чином, на основі проведених цитологічних досліджень вмісту ерозивних поверхонь в динаміці лікування за запропонованими схемами, а особливо із застосуванням в другій і третій групі препаратів Ербісол і Ербісол-Ультрафарм, важливо відмітити підвищення захисної реакції слизової рота, що сприяє швидкій епітелізації.

Динаміка змін цитологічної картини в препаратах-відбитках хворих на рецидивний простий герпес під час лікування представлена на цитограмах препаратів окремих пацієнтів кожної із дослідних груп (Рис. 4.2 - 4.15).

В комплексі методів дослідження реакцію адсорбції мікроорганізмів (РАМ) використовували для оцінки неспецифічної резистентності слизової рота в динаміці лікування.

Зміна показників реакції адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової рота в процесі лікування рецидивного простого герпесу за різними схемами представлена в табл.4.6.

Таблиця 4.6.

Динаміка показників РАМ при лікуванні рецидивного простого герпесу (%)

Групи хворих	до лікування		через 1-2 дні		в кінці лікування	
	РАМ-позитивні клітини	РАМ-негативні клітини	РАМ-позитивні клітини	РАМ-негативні клітини	РАМ-позитивні клітини	РАМ-негативні клітини
Група 1 (n=30)	56,6±5,3	43,4±5,3	60,7±3,4	39,3±3,2	69,1±2,8*	30,9±2,5*
Група 2 (n=38)	38,7±5,2	61,2±5,2	58,2±4,6	41,8±4,7	64,7±3,2*	35,3±3,1*
Група 3 (n=37)	37,5±4,0	62,5±3,8	52,8±2,7	47,2±2,7	65,7±2,3*	34,3±2,3*

Примітка. * $p < 0,05$ – різниця у вірогідності даних на початку та в кінці лікування

Як видно з таблиці 4.6, реакція адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової рота при рецидивному простому герпесі знижена в усіх дослідних групах до початку лікування (перший день рецидиву), що вказує на зниження неспецифічної резистентності її. Так, відповідно в першій, другій та третій дослідних групах кількість РАМ-позитивних клітин складала 56,6±5,3%, 38,7±5,2% і 37,5±4,0%. В процесі лікування кількість РАМ-позитивних клітин збільшується до 60,7±3,4%, 58,2±4,6%, 52,8±2,7% відповідно до розподілу груп. а значить тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу. В кінці лікування в усіх дослідних групах спостерігається зростання кількості РАМ-позитивних клітин до 69,1±2,8%, 64,7±3,2%, 65,7±2,3% відповідно, що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності слизової рота під впливом лікування.

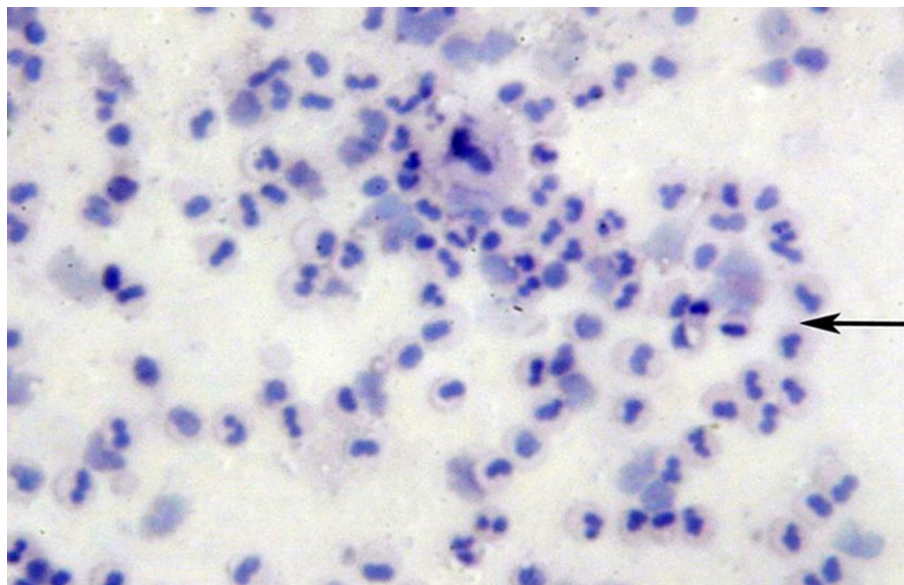


Рис. 4.2. 1 дослідна група - Поліморфноклітинний характер мазка, поєднання незмінених нейтрофілів, які переважають, мононуклеарів і дистрофічно змінених клітин плоского епітелію (вказані стрілкою). Мазок-відбиток поверхні червоної кайми ерозії губи хворого Н., до лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 20x5.*

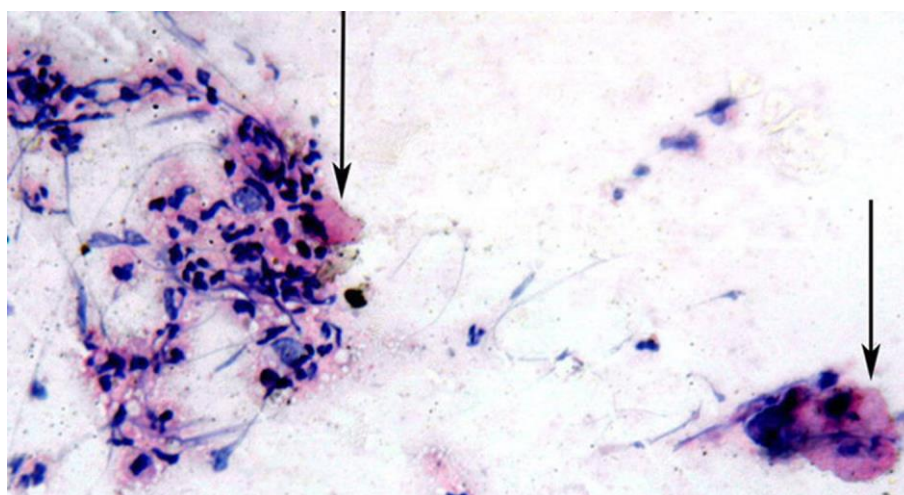


Рис. 4.3. 1 дослідна група – Дистрофічно змінені епітеліальні клітини серед поліморфноядерних лейкоцитів. Мазок-відбиток ерозії червоної кайми губи хворого Н., на 2 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 20x5.*

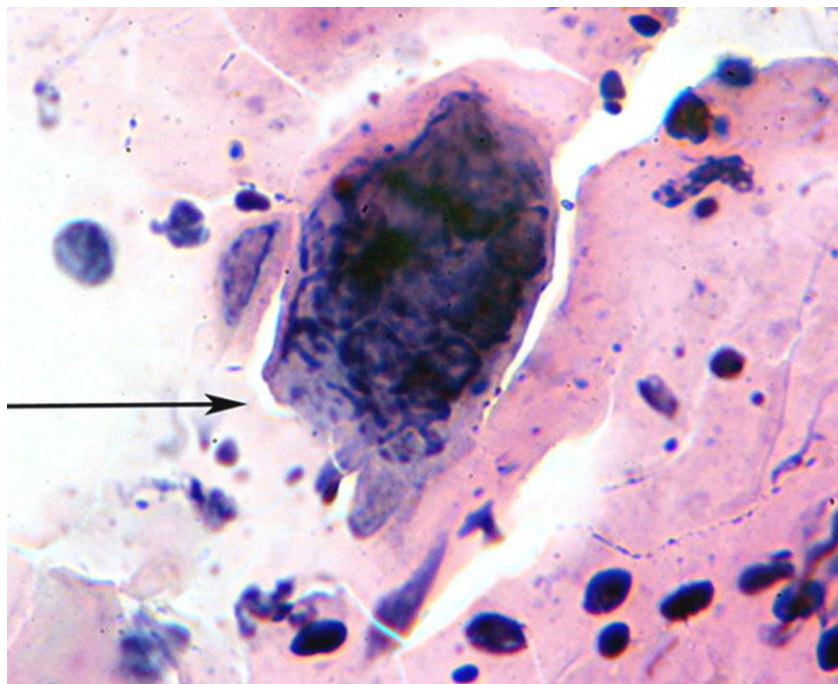


Рис. 4.4. . 1 дослідна група – Гігантська багатоядерна клітина (вказана стрілкою) серед відносно гіпоцелюлярного ексудату. Мазок-відбиток поверхні ерозії червоної кайми губи хворого Н., на 3 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

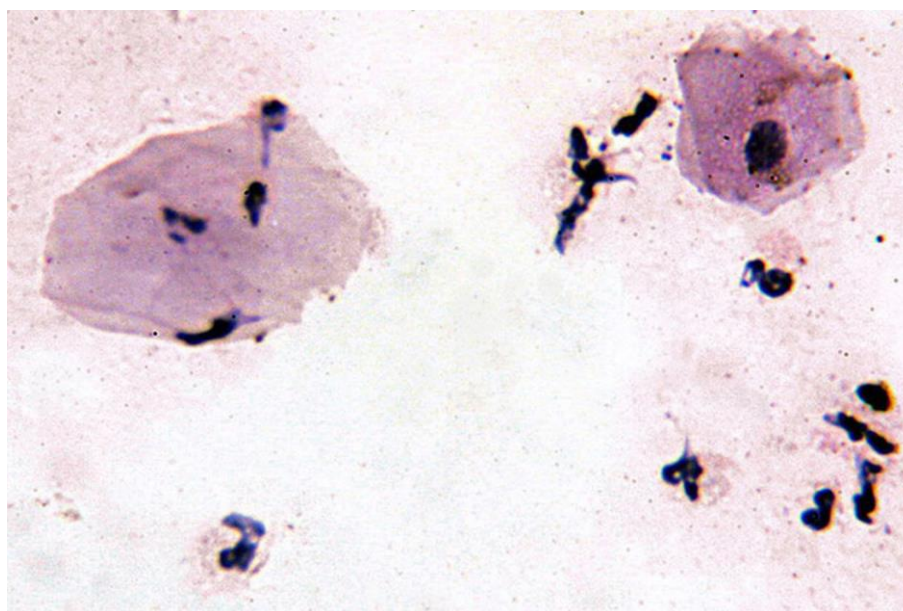


Рис. 4.5. 1 дослідна група. Незмінені епітеліальні клітини, поодинокі незмінені поліморфноядерні нейтрофіли. Мазок-відбиток поверхні червоної кайми губи хворого Н., на 7 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

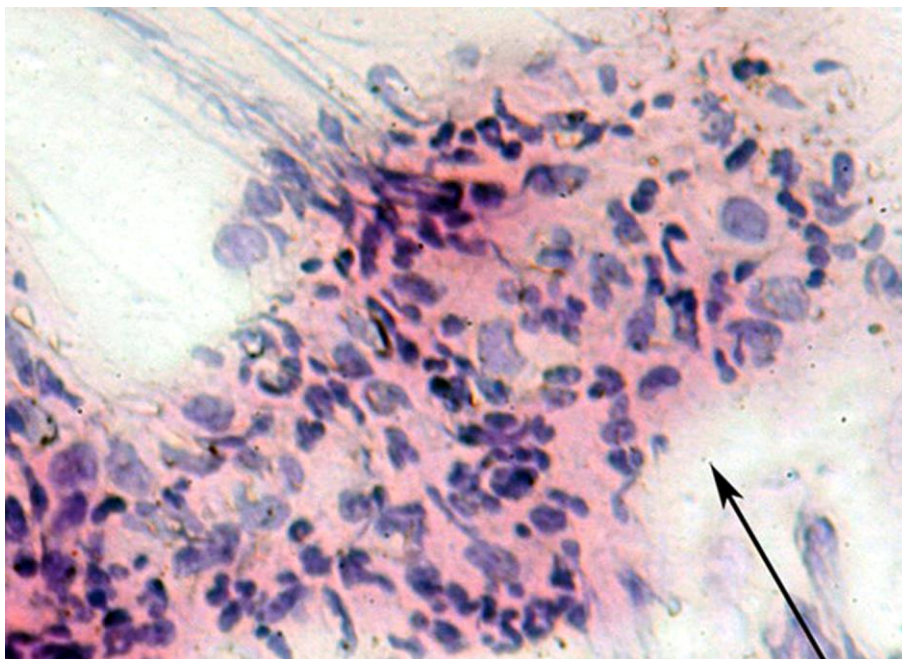


Рис. 4.6. 2 дослідна група - Поліморфноклітинний гіперцелюлярний характер мазка, поєднання зруйнованих нейтрофілів, які переважають, мононуклеарів і дистрофічно змінених клітин плоского епітелію (вказані стрілкою). Мазок-відбиток поверхні ерозії червоної кайми губи хворої Т., до лікування. Зоб. по Романовському-Гімза. Зб. 20x5.

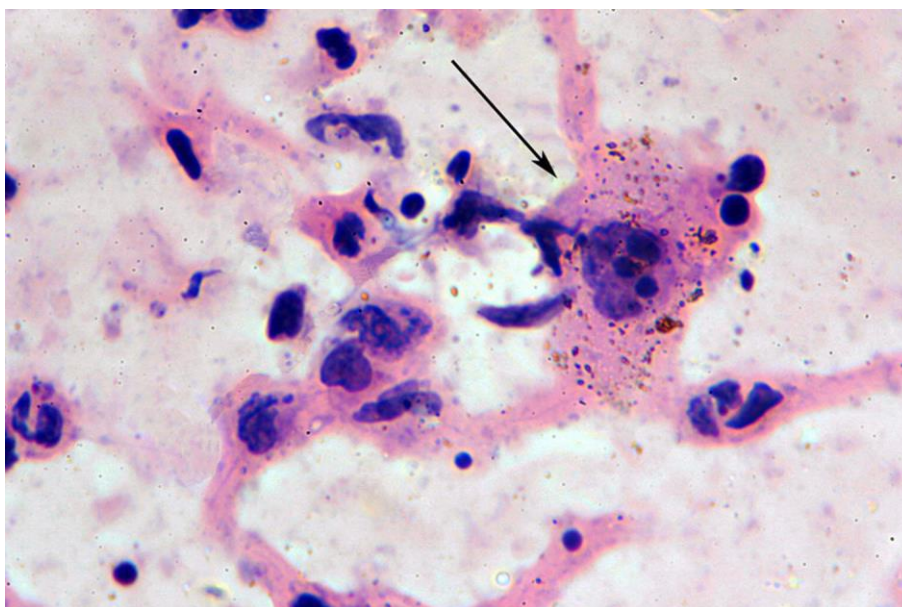


Рис.4.7. 2 дослідна група – Гігантська багатоядерна клітина з вираженими ознаками дистрофічних змін: пікноз ядер, гомогенізація цитоплазми, цитоплазматичні вclusions гранул гемосидерину серед незначної кількості нейтрофілів та лімфоцитів. Мазок-відбиток поверхні ерозії червоної кайми губи хворої Т., на 2 добу від початку лікування. Зоб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.

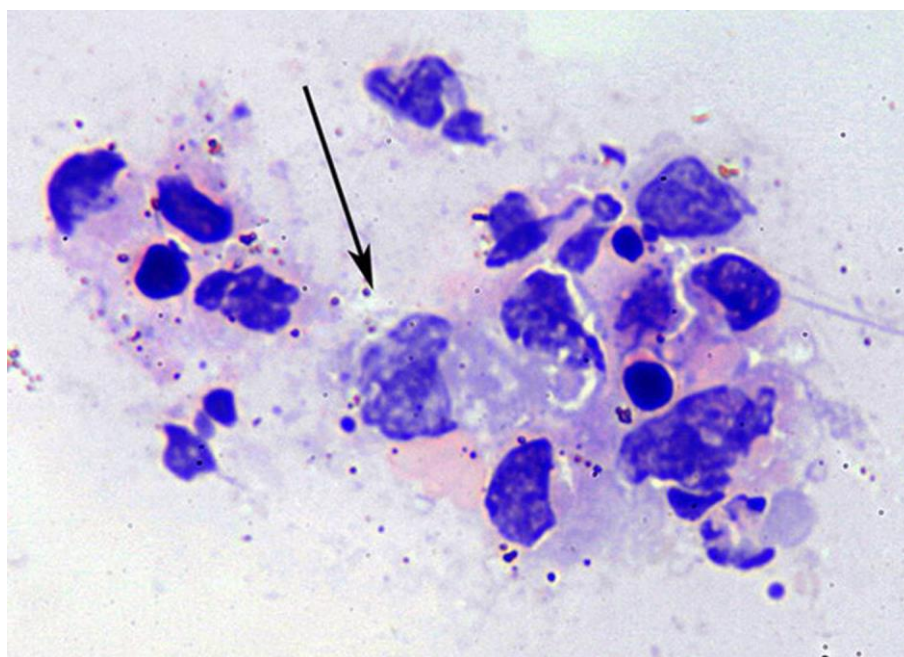


Рис. 4.8. 2 дослідна група - Макрофаг серед дистрофічно-змінених клітин плоского епітелію та поліморфноядерних нейтрофілів. Мазок-відбиток поверхні ерозії червоної кайми губи хворої Т., на 5 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

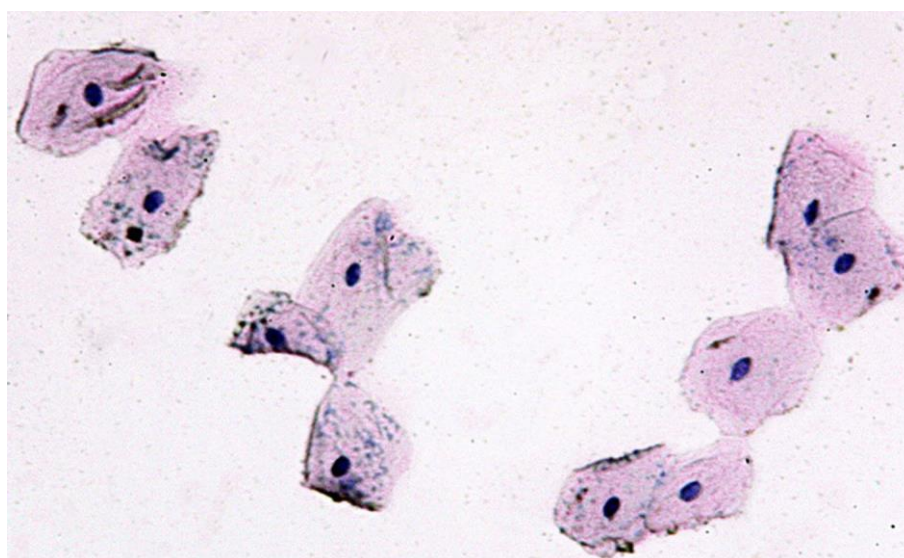


Рис. 4.9. 2 дослідна група – незмінені епітеліальні клітини. Мазок-відбиток поверхні слизової оболонки губи хворої Т, на 7 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

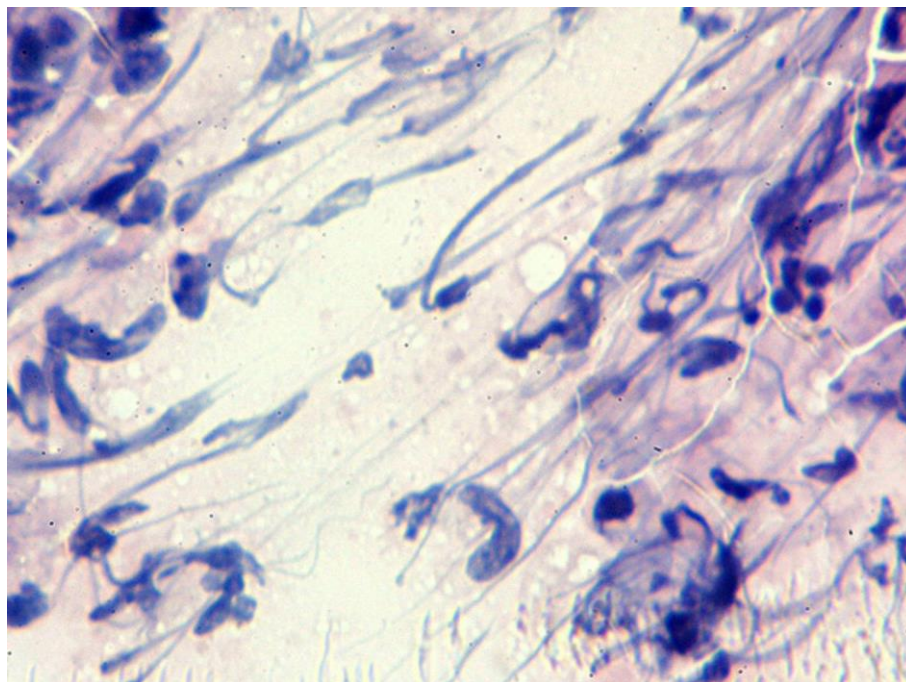


Рис. 4.10. 3 дослідна група - Переважання лейкоцитів (вказані стрілкою) і дистрофічно змінених клітин у вигляді «розмазаних» ядер і ядерних ниток. Мазок-відбиток поверхні ерозії червоної кайми губи хворого Р., до лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

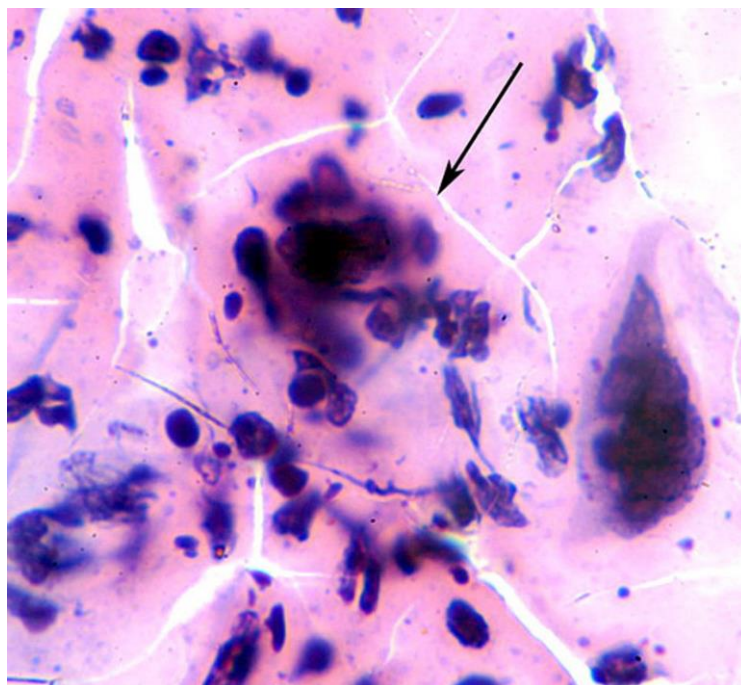


Рис. 4.11. 3 дослідна група – Багатоядерні клітини (вказані стрілкою) серед дистрофічно змінених клітин ексудату. Мазок-відбиток поверхні ерозії червоної кайми губи хворого Р., на 2 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

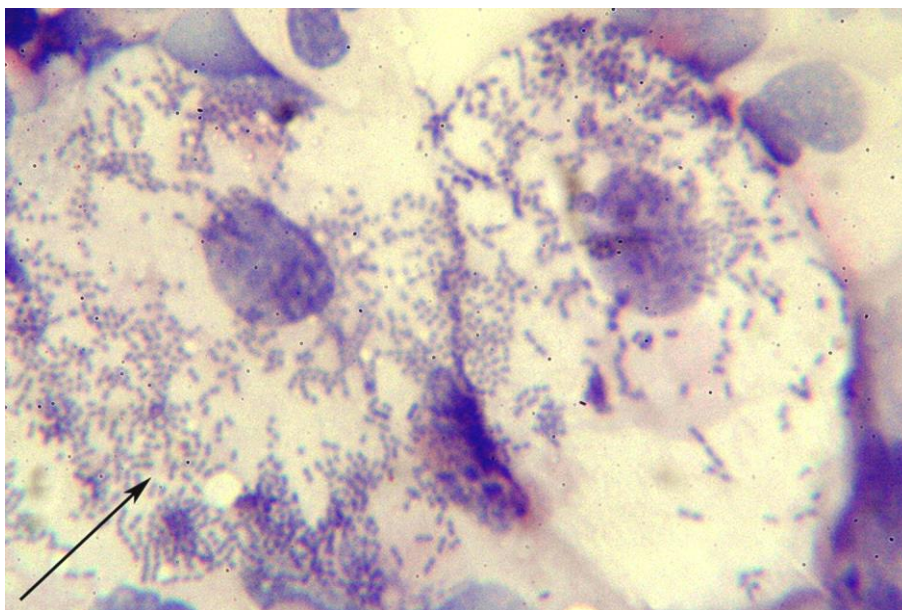


Рис. 4.12. 3 дослідна група - Скупчення базофільних бактерій (вказані стрілкою), структурно відповідних стафілококам, в клітинах плоского епітелію (мурашник). Мазок-відбиток поверхні ерозій червоної кайми губи хворого Р на 3 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія*

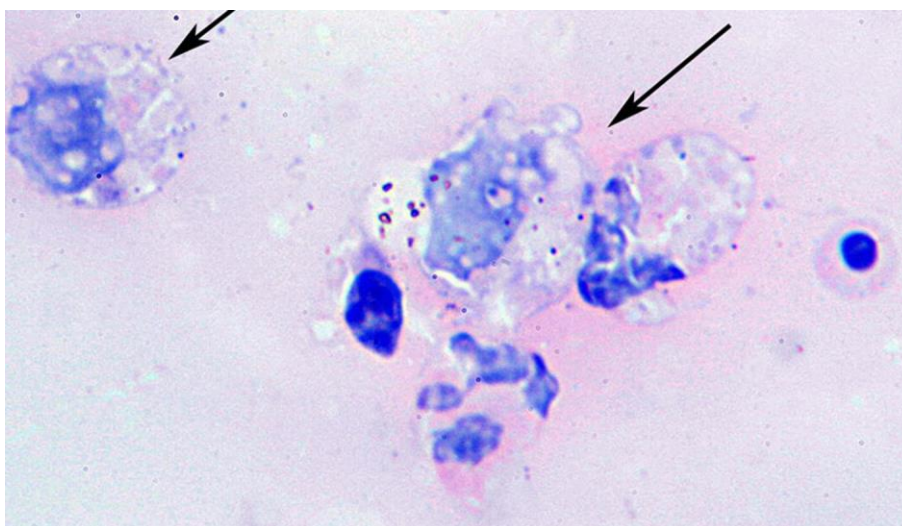


Рис. 4.13. 3 дослідна група - Макрофаги з явищами фагоцитозу серед незначної кількості незмінних нейтрофілів і поодиноких лімфоцитів. Мазок-відбиток поверхні ерозії червоної кайми губи хворого Р. На 5 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

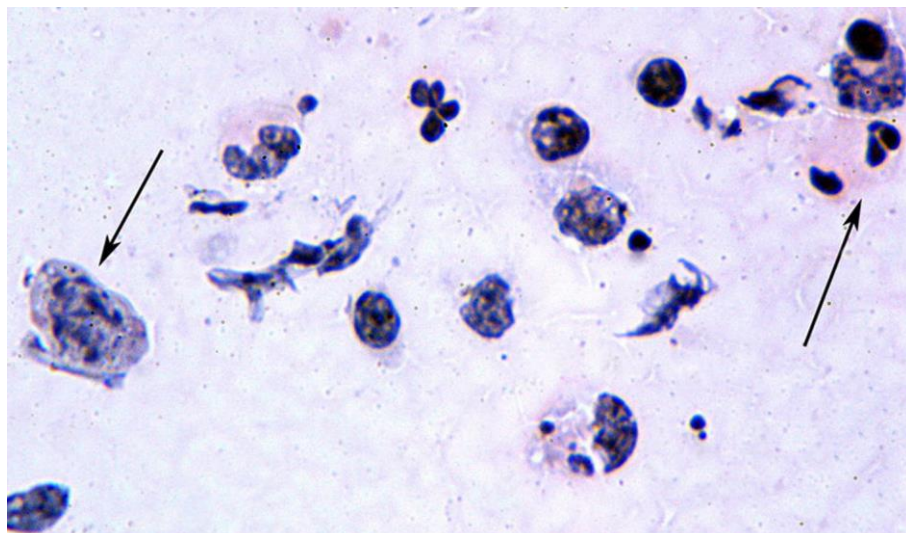


Рис. 4.14. 3 дослідна група - Поліморфноклітинний характер мазка, поєднання лімфоцитів, незінених поліморфноядерних нейтрофілів і десквамованих клітин плоского епітелію (вказані стрілкою). Мазок-відбиток поверхні червоної кайми губи хворого Р., на 5 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-ГімзаЗб. 100x5, масляна імерсія.*

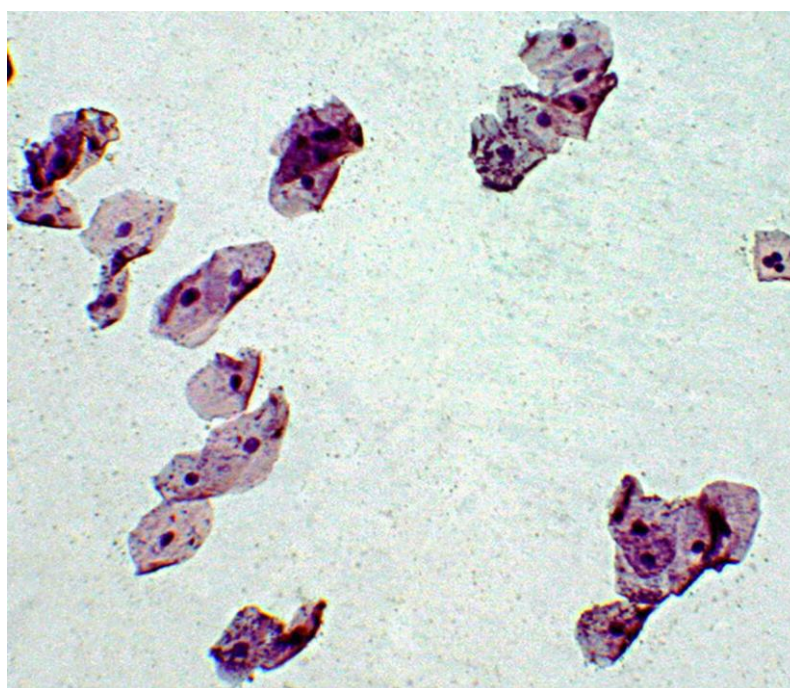


Рис. 4.15. 3 дослідна група - Незмінені клітини плоского епітелію в мазку-відбитку поверхні червоної кайми губи хворого Р., на 7 добу від початку лікування. *Заб. по Романовському-Гімза. Зб. 100x5, масляна імерсія.*

Також для визначення рівня неспецифічної резистентності слизової рота визначали вміст лізоциму та рН ротової рідини, а специфічний імунітет оцінювали по кількості секреторного sIgA до та після проведеного лікування (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Показники резистентності слизової рота при рецидивному простому герпесі

Групи хворих	лізоцим (мг/г білка)		секреторний sIgA (г/л)		рН	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Група 1 (n=30)	6,9±0,8	8,3±0,7	0,080±0,005	0,083±0,003	6,8±0,1	6,9±0,2
Група 2 (n=38)	4,6±0,2	10,4±0,9*	0,073±0,00	0,085±0,003*	6,9±0,1	7,1±0,1
Група 3 (n=37)	2,9±0,8	12,4±0,4*	0,069±0,01	0,089±0,001*	6,9±0,2	7,2±0,1
Всього (n=105)	4,8±0,6	10,37±0,7	0,074±0,027	0,086±0,002	6,87±0,1	7,1±0,1

Примітка. * $p < 0,05$ вірогідність розходження до та після лікування

За результатами наших досліджень вміст лізоциму, sIgA, рН ротової рідини до лікування в усіх досліджуваних групах були зниженими, причому рівень зниження обернено пропорційний залежності ступеню тяжкості клінічного перебігу патологічного процесу.

Відповідно групам вміст лізоциму становив 6,9±0,8 мг/г білка, 4,6±0,2 мг/г і 2,9±0,8 мг/г білка. В процесі лікування кількість лізоциму в ротовій рідині поступово збільшується в усіх групах, але не досягає нормальних величин, що свідчить про знижену реактивність слизової – 8,3±0,7 мг/г, 10,4±0,9 мг/г, 12,4±0,4.

Для хворих рецидивним простим герпесом слизової рота характерно те, що прямо пропорційно зниженню рівня лізоциму в ротовій рідині знижується вміст секреторного sIgA, який теж після проведеного лікування

не досягає норми: до лікування – $0,080 \pm 0,005$ г/л, $0,073 \pm 0,007$ г/л, $0,069 \pm 0,012$ г/л, а після лікування – $0,083 \pm 0,003$ г/л, $0,085 \pm 0,003$ г/л, $0,089 \pm 0,001$ г/л.

pH до лікування в усіх дослідних групах знаходиться в межах $6,8 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,2$, а після проведеного курсу лікування дещо змінюється в лужну сторону, та складає $6,9 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,1$, $7,2 \pm 0,1$ відповідно.

Зміни всіх вище перерахованих показників лізоциму, секреторного sIgA, pH ротової рідини свідчать про низьку бар'єрну функцію слизової рота, яка не відновлюється повністю навіть після проведеного комплексного етіопатогенетично спрямованого лікування, але слід зазначити, що найбільша тенденція до вирівнювання цих показників спостерігається в третій дослідній групі, де застосовували новий імуномодулювальний препарат Ербісол-Ультрафарм з противірусною дією. Отже, в третій дослідній групі кількість лізоциму після лікування збільшилася в 4,3 рази; sIgA – в 1,3 рази, pH змінилась незначно – в 1,04 рази по відношенню до показників визначених до лікування. В другій групі, де застосовували в комплексному лікуванні препарат Ербісол кількість лізоциму збільшилася в 2,3 рази, sIgA – в 1,2 рази, pH – в 1,03 рази відносно цих показників до лікування. Найменші зміни відбулися в першій дослідній групі, де лікування проводилося тільки етіотропним препаратом – кількість лізоциму збільшилася в 1,2 рази, sIgA – в 1,04 рази, pH – в 1,01 рази по відношенню до лікування. Тобто найменша тенденція до збільшення значень показників була в першій групі, де застосовували тільки етіотропний препарат, що фактично не впливає на стан резистентності слизової рота і не підвищує її бар'єрної функції.

Якщо порівняти загальні зміни показників лізоциму, sIgA, pH ротової рідини до і після лікування загалом по групах, то збільшення в 2,2 рази лізоциму, і в 1,2 рази sIgA та в 1,03 pH порівняно з показниками до лікування свідчить про важливість комплексного застосування (загального і місцевого) лікарських засобів з етіотропною і імуномодулювальною дією в лікуванні рецидивного простого герпесу слизової рота і підтверджує потребу лікування і диспансерного спостереження за цим контингентом хворих.

Резюме. 1. Висока клінічна ефективність лікування досягається при комплексному застосуванні препаратів Ербісол і Ербісол-Ультрафарм за розробленими схемами та індивідуальним підбором цих схем:

- клінічне одужання (відсутність рецидивів протягом року) у 34 хворих (32,3%);
- значне покращення (скорочення частоти рецидивів у 3-4 рази) у 25 хворих (23,81%);
- незначне покращення (зменшення частоти рецидивів у 2 рази) у 16 хворих (15,24%).

2. Відносна ефективність (відсутність наростання частоти рецидивів) у 30 хворих (28,57%) при лікуванні тільки етіотропним препаратом ацикловір.

3. Тривалість рецидиву після лікування з препаратом Ербісол зменшилась у 1,4 рази, а з препаратом Ербісол-Ультрафарм – в 1,6 рази, а тривалість ремісії продовжилась в 1,7 рази і в 2,8 разів відповідно.

4. При лікуванні етіотропним препаратом ацикловір частота рецидивів, їх тривалість та тривалість періоду ремісії практично не змінювались, їх наростання теж не спостерігалось.

5. У жодній із досліджуваних груп після лікування побічних ефектів та клінічного погіршення не спостерігалось.

6. У всіх досліджуваних групах хворих на рецидивний простий герпес до лікування спостерігається зниження бар'єрної функції слизової, про що свідчить низькі значення лізоциму, sIgA, рН ротової рідини.

7. Після проведеного лікування значення показників лізоциму, sIgA, рН збільшилися в 2,2 рази, в 1,2 рази, в 1,03 рази відповідно по відношенню цих значень до лікування, але не досягали норми, що підтверджує потребу лікування і диспансерного спостереження за хворими на рецидивний простий герпес слизової рота і губ.

4.2. Імунний статус хворих на рецидивний простий герпес після проведеного лікування

4.2.1. Стан клітинної ланки імунітету

Завданням даного підрозділу було визначення терапевтичної ефективності етіотропного лікування та терапії із застосуванням препаратів патогенетичної терапії стосовно їх впливу на динаміку показників імунологічної реактивності. Всім хворим після лікування проводили обстеження за методиками, описаними у розділі 2.

При вивченні стану лімфоцитарних популяцій і субпопуляцій периферійної крові хворих на рецидивний простий герпес після лікування були отримані наступні результати (табл.4.8.)

Таблиця 4.8

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на рецидивний простий герпес після лікування (%)

Імунологічні показники,%	Дослідні групи		
	група 1 (n=30)	група 2 (n=38)	група 3 (n=37)
CD3	57,2±0,9	55,1±1,5	54,4±1,2
CD4	31,9±0,9*	31,9±1,2	32,1±4,0*
CD8	24,2±1,0*	21,1±1,3	22,6±1,5*
CD19	29,1±0,8	22,2±1,3	21,2±1,3
CD16	5,5±0,1*	6,21±0,1	6,45±0,42*
CD4/CD8	1,37±0,06	1,1±0,1	1,15±0,42

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні між дослідними групами.

Середній вміст загальної кількості CD3+Т-лімфоцитів у обстежених хворих 2-ої групи знаходився на рівні 55,1±1,5%. Це нижче показників у

хворих до проведеного лікування – $61,5 \pm 1,2\%$, та достовірно нижче рівня 1-ої групи – $57,2 \pm 0,9\%$. Середній показник CD3+клітин у пацієнтів 3-ої дослідної групи становив $54,4 \pm 4,2\%$, що достовірно нижче рівня хворих до лікування – $66,1 \pm 4,2\%$ і осіб 2-ої дослідної групи – $55,1 \pm 1,5\%$ та може бути порівняний з відповідними показниками контрольної групи.

Кількісні показники CD4+позитивних клітин у пацієнтів 2-ої групи склали $31,9 \pm 1,2\%$, у хворих 3-ої дослідної групи знаходились на рівні $32,1 \pm 4,0\%$. Це достовірно відрізняється від показників хворих до лікування – $24,3 \pm 1,7\%$, та 1-ої групи – $31,9 \pm 0,9\%$. Середній показник CD8+ в периферійній крові хворих рецидивним простим герпесом 2-ої та 3-ої дослідних груп знаходився на рівні $21,1 \pm 1,3\%$ та $22,6 \pm 1,5\%$. Це значно нижче середніх показників хворих до лікування – $27,2 \pm 1,1\%$ і $28,4 \pm 2,6\%$ відповідно, та показників 1-ої групи – $24,2 \pm 1,0\%$. У 2-ій дослідній групі хворих середні показники CD19+клітин становили $22,2 \pm 1,3\%$, у 3-ій дослідній групі – $21,2 \pm 1,3\%$. Це достовірно відрізняється від 1-ої групи – $29,1 \pm 0,8\%$ і від показників до лікування $36,1 \pm 1,2\%$ і $37,3 \pm 4,2\%$ відповідно.

Показник CD16+клітин у хворих рецидивним простим герпесом 2-ої дослідної групи знаходився на рівні $6,21 \pm 0,1\%$, що достовірно відрізняється від значень хворих до лікування $5,0 \pm 0,2\%$ та контрольної дослідної групи – $5,5 \pm 0,1\%$. У хворих 3-ої 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-ої групи – $5,5 \pm 0,1\%$. Середній показник співвідношення (CD4+/CD8+) у хворих 2-ої та 3-ої 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-ої групи – $1,37 \pm 0,06\%$. Між цими показниками спостерігається достовірна відмінність ($p < 0,05$).

4.2.2. Стан гуморальної ланки імунітету

Характер змін гуморальної ланки імунної системи у хворих на рецидивний простий герпес після проведеного лікування представлені в табл.4.9.

Таблиця 4.9

Показники гуморальної ланки імунітету у хворих на РПГ після лікування

Імунологічні показники	Дослідні групи		
	група 1 (n=30)	група 2 (n=38)	група 3 (n=37)
IgA, г/л	1,67±0,05*	1,4±0,12	1,5±0,14*
IgM, г/л	1,57±0,6	1,36±0,2	1,38±0,16
IgG, г/л	14,4±0,33*	11,0±0,1	12,5±1,64*
ЦК, од.опт.щільн.	0,15±0,01*	0,12±0,01	0,10±0,02*

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні між дослідними групами.

Середні показники сироваткового IgA у обстежених хворих 2-ої дослідної групи знаходилось на рівні (1,4±0,12г/л), що достовірно вище порівняно з хворими до проведеного лікування (1,3±0,1 г/л). У пацієнтів 3-ої дослідної групи середній рівень сироваткового IgA складав (1,5±0,14 г/л), і був нижчим рівня хворих 1-ої дослідної групи.

Середнє значення сироваткового IgM у обстежених хворих 2-ої терапевтичної групи знаходилося на рівні 1,36±0,2 г/л і практично не змінювалось із показниками у хворих до лікування – 1,35±0,2 г/л але не досягає рівня значень 1-ої групи – 1,57±0,6 г/л. У хворих 3-ої дослідної групи вказаний показник становить 1,38±0,16 г/л, що відрізняється від хворих до проведеного лікування 1,37±0,3 г/л та 1-ої групи - 1,57±0,6 г/л.

Середнє значення показників IgG в 2-ій і 3-ій групах складає 11,0±0,1г/л і 12,5±1,6 г/л та істотно не відрізняється від середніх показників хворих до проведеного лікування – 12,1±0,5 г/л і 13,04±1,3 г/л та достовірно

відрізняється від показників 1-ої групи – $14,4 \pm 0,33$ г/л ($p < 0,05$). В 2-ій дослідній групі рівень IgG становив $11,0 \pm 0,1$ г/л, у пацієнтів 3-ої групи – $12,5 \pm 1,6$ г/л, що не значно відрізняється між собою.

Середнє значення рівня ЦК у сироватці крові хворих на рецидивний простий герпес після проведеного лікування у 2-ій дослідній групі становило $0,12 \pm 0,01$ од.опт.щ., в хворих 3-ої дослідної групи – $0,10 \pm 0,02$ од.опт.щ. Це достовірно відрізняється від аналогічних показників у хворих до проведеного лікування $0,14 \pm 0,02$ од.опт.щ. та 1-ої групи – $0,15 \pm 0,01$ од.опт.щ. і можуть бути порівняні між собою.

Отже, вищенаведені результати досліджень дають можливість зробити висновок, що включення до комплексного лікування рецидивів простого герпесу імуномодулювальних препаратів Ербісол та Ербісол-Ультрафарм, дає можливість більш ефективно досягти позитивної динаміки в регуляції клітинних та гуморальних ланок імунітету. Це дає підставу до включення їх в комплексну патогенетичну терапію рецидивного простого герпесу.

Резюме. 1. Під дією препарату Ербісол та Ербісол-Ультрафарм збільшується в 1,3 рази кількість CD4+клітин в порівнянні з показниками до лікування, а в 1-ій дослідній групі – збільшується тільки в 1,1 рази.

2. Також в другій і третій дослідних групах в 1,2 рази і в 1,3 рази відповідно зменшується кількість CD8+клітин, а в 1-ій групі – тільки в 1,04 рази, тобто мало змінюється.

3. Кількість CD16+NK-клітин в 1-ій дослідній групі, де лікування проводилось виключно ацикловіром, практично не змінилась, а в 2-ій і 3-ій групах після лікування збільшилась в 1,2 рази і в 1,3 рази.

4. Вміст IgG незначно зменшувався в усіх трьох дослідних групах, після проведеного курсу лікування – в 1,04 рази, в 1,1 рази, в 1,2 рази відповідно.

5. За даними проведеного дослідження можна відмітити значний імунокорегувальний ефект саме препарату Ербісол-Ультрафарм, що

застосовувався в комплексному етіопатогенетичному лікуванні хворих рецидивним простим герпесом.

6. Підтверджено, що під дією терапії з використанням виключно тільки етіотропного препарату ацикловір, імунологічні показники практично не змінювались. Тобто ацикловір не має протирецидивного впливу.

4.2.3. Стан цитокінового фону периферійної крові хворих

Найскладнішим питанням при використанні імуномодуляторів є правильна оцінка доцільності призначення імунокоригуючого лікування й прогнозування його ефективності в кожному конкретному випадку, у тому числі і при інфекційних захворюваннях з персистенцією збудника.

Доведено, що здатність лікарського препарату впливати на функціональну активність клітин по продукції цитокінів може слугувати основною характеристикою його протизапальної й/або імуномодулюючої активності [104,118,151].

З огляду на важливу роль функціональної активності лімфоцитів в імунопатогенезі рецидивного простого герпесу, було поставлене завдання визначити вплив нових вітчизняних імунотропних препаратів класу Ербісол на вміст у крові хворих деяких ключових цитокінів. Механізм дії препаратів базується, в першу чергу, на активації клітин моноцитарно-макрофагального ряду, що відіграє важливу роль у процесах тканинної регенерації [46,47]. З іншого боку є дослідження, які показали здатність цих препаратів впливати на вироблення цитокінів лімфоїдними клітинами здорових донорів *in vitro* [18]. Це дає можливість застосовувати дані препарати у хворих із захворюваннями, що супроводжуються зниженою продукцією IFN- γ , TNF- α , та при гіперпродукції IL-4 і IL-10. У хворих на рецидивний простий герпес нами виявлені подібні імунологічні порушення.

Отримані раніше результати, які свідчили про девіацію функціональної активності Т-хелперів 1 і 2 типів, пов'язану з підвищенням продукції IL-4 і IL-10 другими і зниженням IFN- γ та TNF- α першими –

дозволили виявити деякі характерні риси імунопатогенезу простого герпесу. В умовах високої продукції IL-4 та IL-10 у хворих на рецидивний простий герпес пригнічується функція клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1-го типу. Найчастіше страждає продукція імунокомпетентними клітинами IL-12, що є необхідним чинником для переходу «наївних» Т-хелперів у Т-хелпери першого типу. При цьому порушується процес дозрівання клітин і пригнічується їхня функція, пов'язана з продукцією IFN- γ та TNF- α . Ці ключові цитокіни необхідні для дозрівання натуральних кіллерів (NK) та формування повноцінної клітинної імунної відповіді [151.153.154]. У зв'язку з цим актуальним є пошук шляхів впливу на дані ланки імунітету при рецидивному простому герпесі для підвищення ефективності спрямованого лікування.

Метою дослідження було вивчення впливу препаратів Ербісол і Ербісол-Ультрафарм на продукцію ключових цитокінів Т-хелперами 1 типу (IFN- γ , TNF- α), та 2-го типу (IL-4, IL-10) у 105 хворих на рецидивний простий герпес, які були попередньо розподілені на три дослідні групи. Продукцію цитокінів визначали за допомогою імуноферментного методу ELISA з використанням тест системи фірми «DIACLONE» (Франція).

Порівняльні величини отриманих показників IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α у хворих на рецидивний простий герпес представлені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Показники продукції цитокінів у хворих на рецидивний простий герпес після лікування

Цитокіни, pg/ml	Група 1 (n=30)	Група 2 (n=38)	Група 3 (n=37)
IFN- γ	0,6 \pm 0,1*	1,2 \pm 0,2	1,5 \pm 0,3*
TNF- α	0,9 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2
IL-4	40,1 \pm 0,8*	31,9 \pm 0,1	32,1 \pm 0,1*
IL-10	61,0 \pm 0,1	56,1 \pm 1,1	58,1 \pm 1,2

Примітка. * $p < 0,05$ – відмінності достовірні між дослідними групами.

Як видно з таблиці 4.10. рівень продукції цитокінів клітинами периферійної крові хворих на рецидивний простий герпес 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.

Рецидив захворювання характеризується викидом у кров великої кількості запальних медіаторів, центральне місце серед яких відведено гістаміну. Запалення в цей період захворювання пов'язане з продукцією цитокінів Th2 профілю, основними з яких є IL-4 і IL-10. Наступний період запалення характеризується посиленою експресією молекул адгезії на ендотелії судин ураженої слизової й вивільненням цитокінів і медіаторів запалення з хемоаттрактивною активністю. Поступово в запаленні стають домінуючими хелпери Th1 типу та продукція IFN- γ . Особлива роль у цей період приділяється цитокіном IL-10 і IL-4, що відіграють особливу роль при імунній відповіді, сприяючи Т-клітинній толерантності й запобігання запалення в слизовій оболонці.

Проведені дослідження підводять нас до думки про можливість використання препаратів групи Ербісолу, тому що вони викликають збільшення рівня продукції IFN- γ клітинами периферійної крові й тим самим сприяють зміщенню балансу Th1/Th2 у бік переважання Th1 відповіді.

Для підвищення ефективності лікування хворих на рецидивний простий герпес слизової рота і губ використовували розроблені індекси спрямованої етіопатогенічної терапії, які сприяли утримуванию балансу між Тхелперами 1 типу (Th1) і Тхелперами 2 типу (Th2), а значить і подовженню ремісії та скороченню тривалості рецидивів і зменшення частоти їх виникнення (попередні дані описані в розділі 3.5).

В табл. 4.11. представлені значення індексів терапевтичної тактики та індексу етіопатогенетичної терапії Th1 і Th2 під час рецидиву захворювання.

Таблиця 4.11

Значення індексів під час рецидиву простого герпесу (в балах)

Групи хворих	Рецидив				Строки диспансерного спостереження
	ІТТ _М	ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}	ІПТР	
Група 1 n=30	0,5-1,5	3,1-4,0	3,1-4,0	3,1-4,0 і >	1 раз в 3 місяці
	1,0±0,1	3,2±0,1	3,7±0,3	3,4±0,2	
Група 2 n=38	1,6-2,1 і ↑	3,1-4,0	4,1-5,0	2,1-3,0	1 раз на 6 міс
	2,1±0,2	3,2±0,2	4,8±0,5	2,5±0,1	
Група 3 n=37	1,6-2,1 і ↑	3,1-4,0	5,1-8,0	0,5-2,0	1 раз в 9 міс. і до 1 року
	2,5±0,3	3,5±0,5	7,2±0,5	1,9±0,1	

Таким чином, при середньому значенні клінічного індексу терапевтичної тактики $1,0 \pm 0,1$ в першій дослідній групі значення індексів етіопатогенетичної терапії ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} були відповідно $3,2 \pm 0,1$ і $3,7 \pm 0,3$ балів. Тобто по переважанню значень балів ІЕПТ_{Th2} можна судити про зміни в співвідношенні Th1 і Th2 типу в бік Th2 типу, що свідчить про рецидив захворювання. Схожі зміни показників індексів відбувалися в другій і третій дослідних групах ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} складала $3,2 \pm 0,2$ і $4,8 \pm 0,5$ балів відповідно. А в третій групі – ІТТ_М дорівнював $2,5 \pm 0,3$ балів і ІЕПТ_{Th1} – $3,5 \pm 0,5$ та – ІЕПТ_{Th2} $7,2 \pm 0,5$ балів. Зі збільшенням значень показників ІТТ_М в усіх дослідних групах збільшувалися і значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2}. Для рецидиву захворювання характерними були зміни показників ІЕПТ_{Th1} ближче до нижньої межі значень, що свідчить про низький рівень продукції ІFN- γ і TNF- α Th1 типу. А зміни показників ІЕПТ_{Th2} ближче до верхньої межі значень свідчить про перевагу продукції ІL-4 і ІL-10 Th2 типу. В залежності

від дії на баланс між Th1 першого типу і Th2 другого типу можна впливати на перебіг захворювання, переключаючи гуморальну імунну відповідь на клітинну і тим самим переводячи рецидив захворювання в ремісію. А підбираючи імуномодулювальні препарати та їх дози підтримувати стан ремісії. За різницею показників індексів ІЕПТ_{Th1} та ІЕПТ_{Th2} до та після лікування і їх співвідношенням був виведений індекс прогнозування тривалості ремісії ШТР.

За значеннями балів цього індексу була розроблена схема строків диспансерного спостереження за хворими на рецидивний простий герпес. Якщо значення індексу ШТР було в межах від 3,1 до 4,0 балів і більше (наприклад, $3,4 \pm 0,2$) ремісія тривала 3 місяці, тобто такі хворі потребували диспансерного виклику 1 раз у 3 місяці. Якщо індекс ШТР був у межах від 2,1 до 3,0 балів (в другій дослідній групі $2,5 \pm 0,1$) то можна говорити про тривалість ремісії до 6 місяців і проводити огляд таких хворих 1 раз у півроку. При значенні індексу ШТР від 0,5 до 2,0 балів ($1,9 \pm 0,1$ у третій дослідній групі) тривалість ремісії найдовша від 9 місяців до 1 року. Таких хворих обстежують 1 раз протягом року.

В залежності від анамнезу і клінічних даних (частота, тривалість рецидиву, суб'єктивних і об'єктивних симптомів) визначають обсяг лабораторного обстеження. При імунологічному дослідженні проводять моніторинг імунологічних показників, а саме кількість імунокомпетентних клітин CD4+, CD8+ та співвідношення імуnoreгуляторних 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 показників індексів представлені в табл.4.12.

Таблиця 4.12

Значення індексів під час ремісії простого герпесу (в балах)

Групи хворих	через 3 місяці			через 6 місяців			через 1 рік		
	ІТТ _М	ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}	ІТТ _М	ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}	ІТТ _М	ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}
Група 1 n=30	0,5-1,5	3,1-4,0	3,1-4,0						
	1,2±0,2	3,5±0,1	3,9±0,3	-	-	-	-	-	-
Група 2 n=38	1,6-2,0	1,1-2,0	0,5-1,0						
	1,6±0,1	1,9±0,3	0,6±0,1	1,9±0,1	1,8±0,2	0,7±0,1	2,0±0,1	1,1±0,1	1,9±0,3
Група 3 n=37	від 2,1 і ↑	2,1-3,0	1,1-3,0						
	2,1±0,1	2,9±0,5	1,2±0,2	2,1±0,1	2,9±0,1	1,6±0,1	2,1±0,1	2,3±0,2	3,8±0,5

Значення індексів в першій дослідній групі, в якій проводилося лікування тільки етіотропним препаратом ацикловір за схемою свідчить про наближення рецидиву у цих хворих, так як в першу чергу звертає на себе увагу високий бал індексу ІЕПТ_{Th2}, який означає, що імунна відповідь іде по гуморальному типу і в сироватці крові переважає продукція супресорних цитокинів ІL-4 і ІL-10. Значення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} знаходиться в таких межах, що потрібне тільки етіотропне лікування і спрямоване на купірування кожного конкретного рецидиву, який виникає 3-4 рази на рік, тобто період ремісії буде коротким. Але потрібно відмітити, що в даній групі не спостерігались тенденції до наростання частоти рецидивів.

В другій дослідній групі після проведеного лікування досягали стійкої ремісії протягом 6 місяців після чого відомі показники імунограми змінювались, клітинний тип імунної відповіді переключався на гуморальний, що свідчило про наближення рецидиву. Якщо через 6 місяців індекси ІТТ_М, ІЕПТ_{Th1}, ІЕПТ_{Th2} мали значення 1,9±0,1, 1,8±0,2, 0,7±0,1 балів відповідно, то лікування призначали тільки імуномодулювальним препаратом Ербісол, який є індуктором ендogenous IFN-γ, що давало можливість подовжити ремісію до 1 року.

В третій дослідній 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 ITT_M , $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ через 1 рік в цій групі були на рівні $2,1 \pm 0,1$, $2,3 \pm 0,2$ і $3,8 \pm 0,5$ балів відповідно, що свідчить про наближення рецидиву і потребує підтримувального лікування при ремісії імунотропним препаратом Ербісол-Ультрафарм з вираженими γ -інтерфероніндукувальними властивостями за розробленою схемою.

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 рецидивний простий герпес, дає можливість спрогнозувати тривалість ремісії, а відповідно розробити карту диспансерного спостереження на основі моніторингу основних клінічних і імунологічних показників (Додаток Е) та визначити необхідний мінімум лабораторних тестів для обстеження хворих на РПГ (Додаток Ж).

Нами був розроблений алгоритм (рис. 4.16) ведення хворого на рецидивний простий герпес слизової рота і губ.

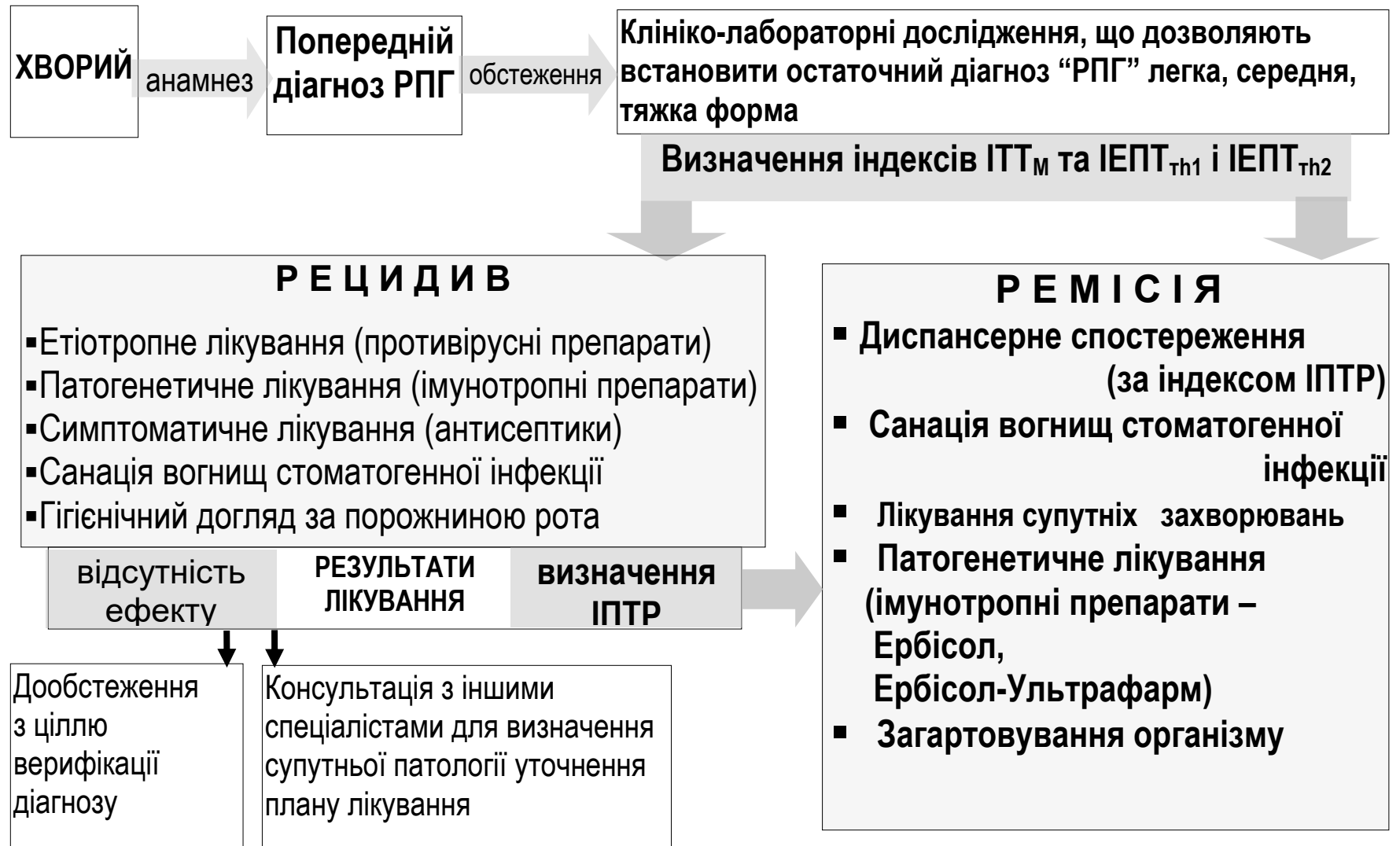


Рис. 4.16. Алгоритм діагностики та лікування хворих на РПГ

Резюме. 1. Використання препаратів Ербісол і Ербісол-Ультрафарм під час рецидиву герпеса збільшує продукцію IFN- γ в 3 рази та в 4 разів відповідно. Тобто завдяки дії препаратів Ербісолу і Ербісолу-Ультрафарм відбувається зміщення у бік Th1 типу клітинної відповіді та швидко купірується рецидив.

2. 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.

3. Переважання значень балів індексів ІЕПТ_{Th2} від 3,1 до 8,0 свідчить про підвищену продукцію супресорних цитокінів IL-4 і IL-10, що спостерігається в рецидиві простого герпесу, або пророкує його наближення.

4. Значення балів індексу ІЕПТ_{Th1} від 2,1 до 4,0 свідчить про переважання продукції цитокінів IFN- γ і TNF- α , а значить підвищення функції Th1 першого типу і купірування рецидиву.

5. Співвідношення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} до та після лікування надало можливість розробити індекс прогнозування тривалості ремісії ШТР. Якщо значення індексу від 3,1 до 4,0 балів і більше – частота рецидивів наростає, ремісія триває три місяці, від 2,1 до 3,0 балів – ремісія триває 6 місяців, від 0,5 до 2,0 балів – ремісія триває близько року.

6. Визначення індексів ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} дає можливість етіопатогенетичного лікування рецидивного простого герпесу як в рецидив так і в ремісію.

7. Розроблений алгоритм діагностики, лікування та диспансерного спостереження дає можливість підвищити ефективність лікування, покращити працездатність та зменшити кількість ускладнень у хворих на рецидивний простий герпес.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Герпетичні ураження слизової оболонки порожнини рота і губ є однією з найактуальніших проблем сучасної стоматології внаслідок їх значної поширеності, тяжких клінічних проявів, атипових форм, частого рецидивування, високого ризику виникнення ускладнень та генералізації інфекції. З'явилися форми захворювання, які важко піддаються медикаментозному лікуванню. Все це сприяє пошуку нових ефективних, патогенетично обґрунтованих підходів до лікування, які б дали змогу усунути рецидиви захворювання [48,112,144,150].

Для вирішення цих завдань актуальним є чітке визначення ключових порушень імунних механізмів на етапах розвитку захворювання. Основною метою було вивчити особливості клінічного перебігу рецидивного простого герпесу слизової оболонки рота і губ у осіб молодого віку з огляду на імунологічні зміни, які можуть бути використані в клінічній практиці, а також визначити шляхи медикаментозної корекції виявлених імунологічних порушень.

З метою оптимізації методів діагностики й патогенетичного обґрунтування терапії рецидивного простого герпесу було проведене дослідження широкого спектру імунологічних змін, характерних для рецидиву та ремісії захворювання.

Вивчені кількісні співвідношення й імунофенотипічні особливості клітин, спектр цитокінів периферійної крові, які відображають особливості реакції імунітету на системному рівні у хворих під час рецидиву та ремісії простого герпесу. Досліджені зміни, що відображають відповідь імунної системи на локальному рівні.

Для визначення особливостей клінічного перебігу рецидивного простого герпесу слизової порожнини рота, змін в імунній системі під час рецидиву та ремісії захворювання було здійснене обстеження і лікування 105 хворих осіб молодого віку. У всіх 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 6 до 10 років. Характерно, що рецидиви простого герпесу слизової рота і губ найчастіше виникали на тлі загострень загальносоматичних захворювань, особливо захворювань шлунково-кишкового тракту: у 65 осіб (61,90%). Причому у цих хворих прослідковується залежність між ступенем тяжкості перебігу простого герпесу і наявністю загострень супутніх захворювань ШКТ. Чим більша кількість хронічних супутніх захворювань ШКТ і тяжчий їх перебіг, тим тяжчий і більш тривалий перебіг герпетичного ураження. Захворювання дихальної системи та ЛОР-органів становили – 5,71% і 8,57% відповідно. Сукупна патологія займає 23,81%.

Тобто у осіб даної вікової групи зростає роль ендогенних чинників хронічних захворювань. Найбільш імовірним періодом рецидиву простого герпесу є весняні – 50,58% і осінні місяці (24,76%).

Легкий ступінь перебігу простого герпесу у таких хворих зустрічається у 13,3% випадків, середньої тяжкості – у 50,48%, тяжкий – у 36,19% випадків.

Щодо локалізації уражень, то у 28,57% простий герпес проявляється на поверхні червоної кайми губ, у 20,95% - на слизовій оболонці порожнини рота і губ, поєднання декількох ділянок спостерігали у 50,48% хворих. При тяжкому ступені перебігу у всіх хворих спостерігалось збільшення розміру ураження та тривалості рецидиву у порівнянні з легким ступенем перебігу. Визначалися суттєві зміни індексу гігієни за Федоровим-Володкіною у хворих з середнім та тяжким ступенем перебігу під час рецидиву у бік погіршення

гігієни порожнини рота. Реакція адсорбції мікроорганізмів клітинами епітелію слизової оболонки порожнини рота при рецидиві простого герпесу у всіх хворих була знижена.

Аналіз результатів лабораторних методів 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 у сироватці крові під час рецидиву у хворих з тяжкою формою був високим і складав $38,01 \pm 0,03 \text{NU}$.

Особливістю клінічних проявів рецидивного простого герпесу СОПР і губ, за нашими спостереженнями, є одночасне залучення кількох ділянок (двох і більше) до патологічного процесу. Відмічається одночасна наявність елементів ураження на різних стадіях розвитку (одночасно спостерігаються пухирці і ерозії), що поширюються від центру до периферії. Тобто площа ділянки ураження збільшується в розмірі, ніби «розповзаючись» від центру до периферії з появою нових пухирців («підсипання»), які можуть зливатися між собою. У хворих із середнім і тяжким ступенем найбільш імовірним є поєднання уражень декількох ділянок – 33,3% та 36,21%, а при легкому (середньому) вражається в основному червона кайма губ - 28,57%. При тяжкому ступені спостерігалось 5 і більше рецидивів на рік, або перманентний перебіг. Розмір вогнища ураження досягає 7-10-15 мм в діаметрі і більше, висипання з'являються в декілька етапів. Пухирці розкриваються зливаються і утворюють значні ерозивні поверхні. Тривалість рецидивів збільшується до 14 днів і більше, а при перманентному перебігу елементи ураження виникають безперервно.

Клінічний перебіг рецидиву простого герпесу часто супроводжується залученням до патологічного процесу регіонарних лімфатичних вузлів, повторною появою везикульозних елементів ураження в декількох анатомічних ділянках.

Прояви хронічного рецидивного герпесу на слизовій рота пов'язані з патогенними властивостями вірусів і порушенням бар'єрної захисної функції слизових оболонок та загального стану імунної системи [8,22,37,98,99,45].

Одним з проявів порушень в місцевому імунитеті при рецидивах простого герпесу є значне зниження секреції sIgA плазмоцитами слизової оболонки та паралельне зниження лізоциму в ротовій рідині. Характерно, що під час ремісії захворювання рівень sIgA в ротовій рідині підвищується і коливається в межах індивідуальної норми для кожного пацієнта. Місцева імунна відповідь тісно пов'язана з характером системної імунної відповіді, тому дефіцит в будь-якій ланці системного імунітету призводить до змін в місцевому імунитеті [103,104,119,120,147,148].

З метою патогенетичного обґрунтування терапії простого герпесу нами проведене дослідження широкого спектру імунологічних змін, характерних для рецидиву і ремісії захворювання. Вивчені імунологічні зміни при рецидиві і ремісії захворювання можуть бути використані в клінічній практиці, а також визначені шляхи медикаментозної корекції виявлених імунологічних порушень.

Вивчені кількісні співвідношення й імунофенотипічні особливості клітин і спектр цитокінів периферійної крові, які відбивають особливості реакції імунітету на системному рівні у хворих під час рецидиву та ремісії захворювання. Були досліджені також зміни, що відображають відповідь імунної системи на локальному рівні, безпосередньо в порожнині рота.

При співставленні імуногематологічних показників рецидиву і ремісії захворювання виявлено, що 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 В-лімфоцитів (CD19+клітини).

Період ремісії простого герпесу характеризується не тільки стійким збільшенням кількості CD19+ В-лімфоцитів, але й підвищенням чисельності CD16+ натуральних кілерних клітин.

Необхідно відзначити, що у хворих на простий герпес під час ремісії захворювання кількісний рівень CD19+ В-лімфоцитів у крові залишається незмінно високим і ймовірно відбиває напруженість і активність синтезу IgG.

Для періоду ремісії простого герпесу, на відміну від рецидиву, характерне збільшення в крові загальної чисельності клітин CD4+ Т-лімфоцитарної популяції.

Було проведене 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 виявили їх певні розходження.

Під час рецидиву простого герпесу було характерне підвищення концентрації цитокінів Th2-фону (IL-4, IL-10) і зниження концентрації цитокінів Th1-фону (TNF- α , IFN- γ). Для ремісії захворювання було характерне підвищення концентрації в крові IFN- γ і TNF- α . Зміна цих показників може бути використана в клінічній практиці для розмежування рецидиву та ремісії захворювання.

Зміна концентрацій цитокінів у периферійній крові відбиває особливості системної активації імунної системи у відповідь на розвиток локального запального процесу та вірусемії [121,151,152,157,159]. Продукція цих цитокінів здійснюється і у осередку клітинних взаємодій, у зоні запалення, звідки частина цитокінів, незв'язана у взаємодії, надходить в кровоток. Так що концентрацію цитокінів у периферійній крові необхідно оцінювати як загальний фон, на якому здійснюється взаємодія клітин. Цей фон впливає на реактогенні властивості клітин як позитивного, так і негативного характеру. Ним також визначається проліферація, диференціювання й мобілізація клітин. Однак загальний рівень концентрації цитокінів у крові не відображає функціонального потенціалу мобілізованих у

кровоток клітин за здатністю продукувати цитокіни. Ці властивості повинні виявити себе безпосередньо по виходу цих клітин із кровотока у зону запалення.

Розуміння ролі цитокінів у розвитку захворювання рецидивним простим герпесом створює передумови для розробки нових лікарських засобів спрямованої дії [69,154].

Одним із завдань даного дослідження був пошук можливої патогенетично обґрунтованої корекції порушеного цитокінового профілю хворих на простий герпес під час рецидиву та ремісії із застосуванням нового вітчизняного імуотропного препарату Ербісол та Ербісол-Ультрафарм. Механізм дії препаратів Ербісолу пов'язаний з активацією клітин моноциторно-макрофагального ряду, які відіграють важливу роль у процесах регенерації.

Найбільш важливим у виборі препаратів було те, що при клінічних випробуваннях препарати Ербісолу виявили ефективність, впливаючи на вироблення цитокінів лімфоїдними клітинами в умовах *in vitro*. Це припускало можливість його застосування у хворих із гіперпродукцією ІЛ-4 і зниженою продукцією IFN- γ .

Предметом даного дослідження було вивчення впливу препаратів Ербісолу на рівень цитокінового фону у хворих на рецидивний простий герпес під час рецидиву захворювання. При дослідженні з'ясували, що під час рецидиву Ербісол знижує властивість лімфоїдних клітин продукувати ІЛ-4 і ІЛ-10 у хворих та за рахунок цього підвищувати рівень IFN- γ і TNF- α . 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. Беручи до уваги, проявлені позитивні властивості у корекції синтезу цитокінів, препарати Ербісолу можуть бути рекомендовані для лікування не тільки рецидивів, а і ремісії простого герпесу.

На основі клінічних та імунологічних даних були виділені типи імунних порушень, розроблений індекс терапевтичної тактики ведення хворого та індекс спрямованої етіопатогенетичної терапії, що дає можливість підвищити ефективність лікування та прогнозувати тривалість ремісії, а відповідно розробити карту диспансерного спостереження за цими хворими.

При значенні індексу терапевтичної тактики ITT_M від 0,5 до 1,5 балів – досить призначити тільки етіотропну терапію, при значеннях від 1,6 до 2,1 балів і вище виникала потреба додаткового визначення індексу етіопатогенетичної терапії – $IEPT_{Th1}$ та $IEPT_{Th2}$. При значеннях $IEPT_{Th1}$ від 3,1 до 4,0 та $IEPT_{Th2}$ від 3,1 до 4,0 балів – призначали тільки етіотропну терапію для купірування кожного окремого рецидиву. При $IEPT_{Th1}$ від 3,1 до 4,0 і $IEPT_{Th2}$ від 4,1 до 5,0 балів – на фоні етіотропної терапії ацикловіром призначали імуномодулювальний препарат Ербісол (індуктор інтерферону I рівня), а при $IEPT_{Th1}$ від 3,1 до 4,0 і $IEPT_{Th2}$ від 5,1 до 8,0 балів – призначали разом з ацикловіром імуномодулювальний препарат Ербісол-Ультрафарм з протівірусною дією (індуктор інтерферону II рівня).

Тобто за розробленими індексами можна проводити спрямоване етіопатогенетичне лікування як під час рецидивів, так і під час ремісії захворювання. Це дає можливість подовжити тривалість ремісії, а про клінічну ефективність проведеного лікування можна судити за тривалістю наступних періодів рецидиву і ремісії захворювання.

Після проведеного курсу лікування за розробленими схемами, в першій дослідній групі, де використовували ацикловір тривалість рецидиву практично не змінилась: до лікування – $7,6 \pm 0,8$ днів, а після лікування – $6,9 \pm 1,3$ днів. При використанні Ербісолу і Ербісолу-Ультрафарм у комплексній терапії: до лікування рецидив тривав – $9,8 \pm 0,1$ та $14,01 \pm 0,1$ днів відповідно, а після лікування – $7,1 \pm 0,2$ і $8,7 \pm 0,3$ днів. Тобто в другій і третій дослідних групах відмічалось скорочення тривалості рецидиву в 1,4 рази та в 1,6 разів порівняно з тривалістю до лікування.

Тривалість ремісії в першій дослідній групі складала $90,1 \pm 0,5$ днів (4 рецидиви протягом року) і після лікування практично змін не відбулося – $92,2 \pm 0,1$ днів (4 рецидиви на рік).

В другій і третій дослідних групах до лікування тривалість ремісії складала $72,2 \pm 0,3$ днів (5 рецидивів на рік) і $65,5 \pm 0,1$ днів (рецидив виникав 6 і більше разів на рік), а після лікування відповідно – $122,1 \pm 0,5$ днів і $185,2 \pm 0,2$ днів, що продовжило період ремісії в 1,7 та в 2,8 разів. Це свідчить про високу ефективність розроблених схем лікування рецидивного простого герпесу слизової рота і губ.

Під час курсу медикаментозного лікування ерозовані поверхні швидко епітелізувались. 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 зменшились явища гіперемії, набряку, болю, і тільки у 8 хворих (7,62%) – першої дослідної групи, де застосовували тільки ацикловір.

У найбільшій кількості хворих – у 27 осіб (25,72%) і 16 осіб (15,24%) відповідно до третьої та другої групи після 2-3-х днів комплексного лікування починалася епітелізація елементів уражень, а повністю завершувалася після 5-6 днів лікування у 25 осіб (23,81%) і 20 осіб (19,08%) відповідно. Це дозволяє стверджувати про досить високу репаративну активність препаратів групи Ербісолу, а особливо – Ербісолу-Ультрафарм. А в першій дослідній групі при лікуванні тільки етіотропним препаратом ацикловір в основному епітелізація наступала після 7-8 днів (у 17 хворих – 16,19%). Виходячи, навіть із цих даних, можна відзначити вагомий вплив на стимуляцію репаративних процесів препаратів групи Ербісолу, а особливо Ербісолу-Ультрафарм з противірусною дією.

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 захворювання. Нашими дослідженнями встановлено наявність різних типів змін в імунній системі як під час рецидиву так і під час ремісії герпесу. На цій основі 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.

Отже, враховуючи імунопатогенез розвитку захворювання та індивідуальні особливості порушень імунної відповіді під час рецидиву та ремісії, розроблені індекси ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} дають можливість диференційованого вибору методу терапії в кожному конкретному випадку, що підвищує не тільки клінічну ефективність лікування, а дає можливість спрогнозувати тривалість ремісії.

На основі моніторингу основних клінічних і імунологічних показників нами був розроблений алгоритм ведення хворого на рецидивний простий герпес та терміни диспансерного спостереження індивідуально для кожного пацієнта: при значенні індексу ППТР від 3,1 до 4,0 балів і більше – частота рецидивів наростає, ремісія триває близько трьох місяців; від 2,1 до 3,0 балів ремісія триває 6 місяців; від 0,5 до 2,0 балів – ремісія триває близько року.

Розроблений алгоритм діагностики, лікування та диспансерного спостереження дає можливість підвищити ефективність лікування, покращити працездатність та зменшити кількість ускладнень у хворих на рецидивний простий герпес слизової рота і губ.

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 та оцінки загального стану хвороби 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 закалювання організму. Вибір препаратів та тривалість їх

застосування необхідно визначати разом з клінічним 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.

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 рецидивного простого герпесу 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 рецидивний простий герпес 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 раз; 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 разів та TNF- α у 1,7 разів порівняно з контрольною групою, що потребує відповідної корекції під час лікування.

4. Застосування для лікування хворих на рецидивний простий герпес під час рецидиву захворювання препаратів Ербісол та Ербісол-Ультрафарм показало їх високу ефективність. Це підтверджене 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.

Додаток А
Анкета хворого

ПІБ _____

Вік _____ Стать _____ Професія _____

Адреса _____

Телефон _____

Дата появи первинних висипань _____

День висипання _____

Частота рецидивів _____

Тривалість рецидивів _____

Збільшення лімфоузлів _____

Причинний фактор виникнення

Стрес _____

Переохолодження _____

Перегрівання _____

Менструація _____

Інші _____

Перелік загальних симптомів (симптоми інтоксикації):

↑Т°С _____

Слабкість _____

Головний біль _____

Озноб _____

Перелік місцевих симптомів:

Біль _____

Свербіння _____

Печія _____

Ступінь тяжкості перебігу:

Легкий _____

Середній _____

Тяжкий _____

Характеристика ділянки ураження:

Область висипання _____

Локалізація висипань _____

Кількість висипань (підсипання) _____

Обсяг ураження _____

Супутні захворювання органів і систем:

ШКТ _____

ЛОР _____

Органи дихання _____

Інші _____

Спадковість _____

Обстеження порожнини рота:

Зубна формула _____

Прикус _____

Наявність протезів _____

Стан слизової _____

Індекс гігієни Федорова-Володкіної _____

Лікування, що проводилося раніше:

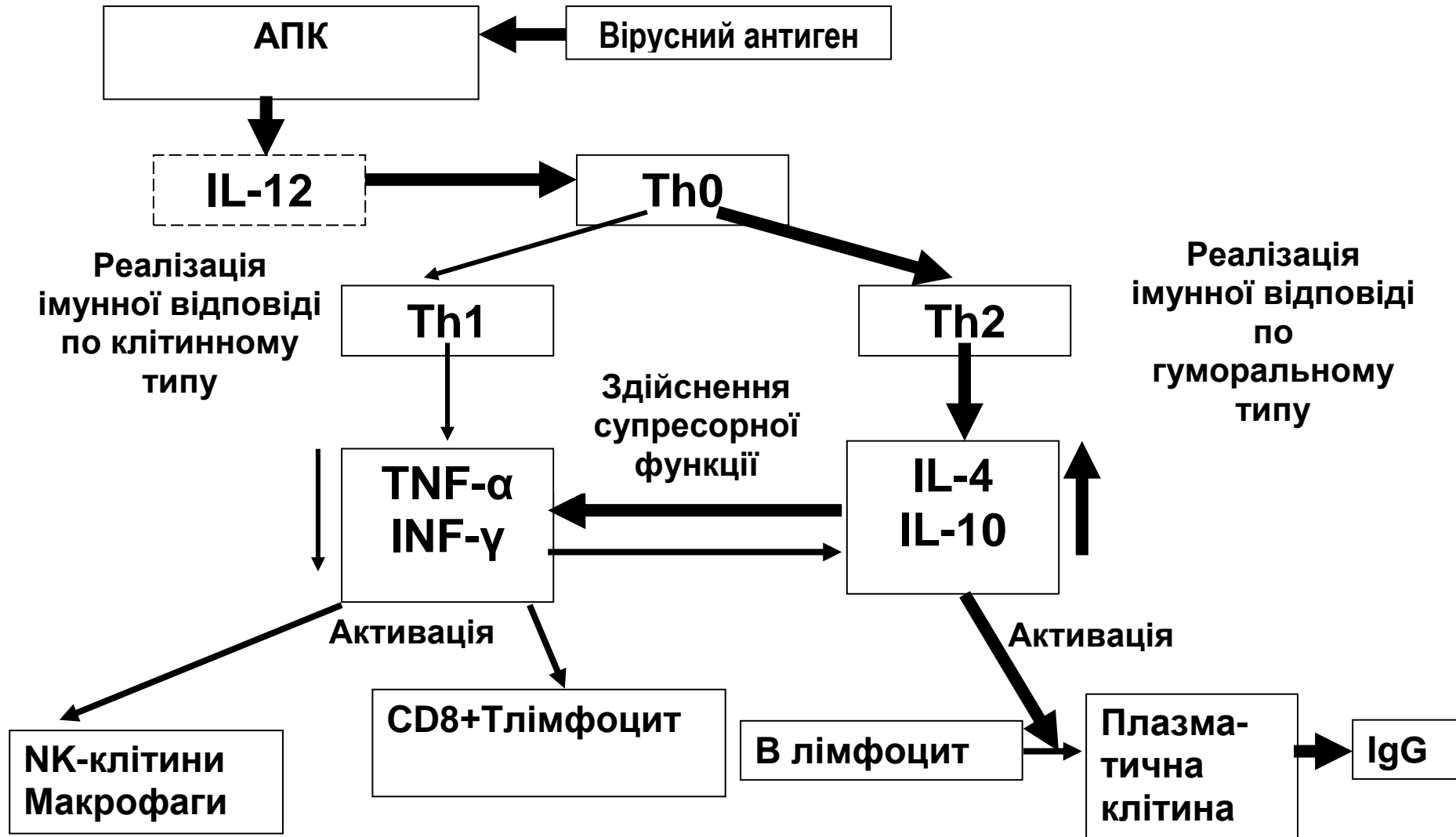
Лікування: _____

Загальне _____ Місцеве _____

Попередній діагноз _____

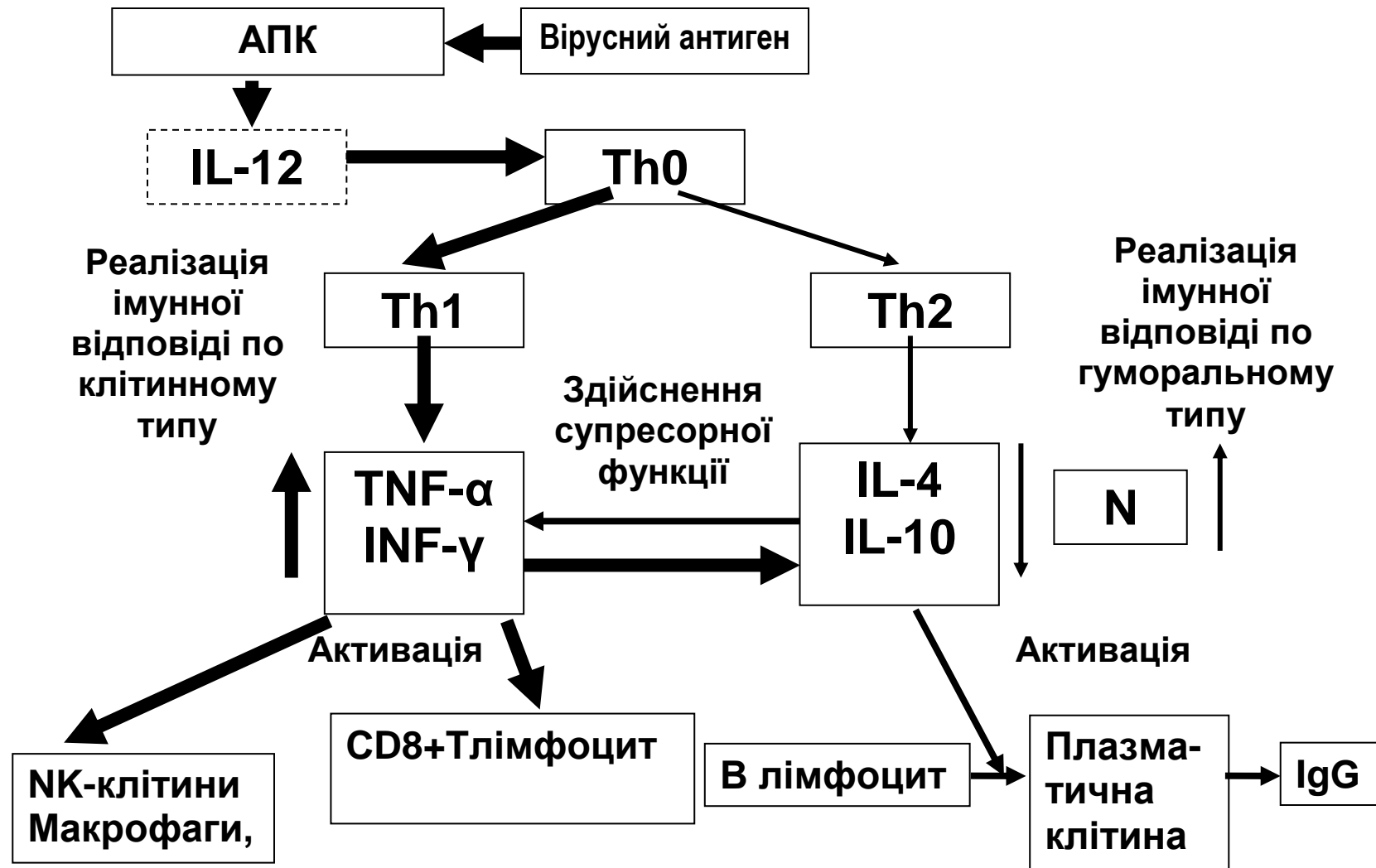
Дата _____

Схема імунопатогенезу рецидиву



Додаток Г

Схема імунопатогенезу ремісії



Додаток Д

Протокол призначення лікарських препаратів в кожній дослідній групі

Тривалість призначення препаратів (дні)	0	1	3	5	7	10	14	1,5 міс.
Візити (крапки спостереження)	1	2	3	4	5	6	7	8
Група 1 (n=30) - ацикловір 200 мг 5 разів 5 днів		*	*	*				
- мазь ацикловір у вигляді аплікацій		*	*	*	*			
		до повної епітелізації						
Група 2 (n=38) - ацикловір 200 мг 5 разів 5 днів		*	*	*				
- Ербісол по 2 мл в/м 1 раз в день 10 днів			*	*	*	*		
		початок в день приймання результатів імунограми і протягом 10 днів						
- Ербісол у вигляді аплікацій на ерозії на 20 хв 4-5 разів в день			*	*	*	*		
		до повної епітелізації						
Група 3 (n=37) - ацикловір 200 мг 5 разів 5 днів		*	*	*				
- Ербісол-Ультрафарм по 2 мл в/м 1 раз в день 10 днів			*	*	*	*		
		початок в день приймання результатів імунограми і протягом 10 днів						
- Ербісол-Ультрафарм у вигляді аплікацій на ерозії на 20 хв 4-5 разів в день			*	*	*	*		
		до повної епітелізації						

Додаток Е

Карта диспансерного спостереження хворого на рецидивний герпес

ПІБ	дата народження	адреса	дата огляду					
				до лікування	після лікування	через 3 міс.	через 6 міс.	через 1 рік
локалізація проявів:								
•червона кайма губ								
•слизова оболонка рота								
•інші ділянки								
Обсяг ділянки ураження								
Поліморфізм елементів уражень								
Кількість рецидивів в рік								
Тривалість рецидивів (дні)								
Тривалість періоду ремісії (дні)								
Давність захворювання (роки)								
Загальносоматичні захворювання								
Лабораторне обстеження:								
•цитологічне (з ділянки ураження)								
•ПІР (з ділянки ураження)								
•РАМ								
•вміст sIgA в ротовій рідині								
•ІФА (визначення специфічного IgG, до ВПГ-1)								
Імунологічне дослідження крові:								
•Тлімфоцити-хелпери (CD4+)								
•Тлімфоцити-супресори (CD8+)								
•Індекс CD4/ CD8								
•Натуральні кілери (НК-клітини)								
Цитокиновий фон:								
• IFN- γ								
• TNF- α								
• IL-4								
• IL-10								
Індекси:								
•ІТТ _М								
• ІЕПТ _{Th1}								
• ІЕПТ _{Th2}								
•ІПТР								
Призначене лікування								
Огляд суміжних спеціалістів								

Додаток Ж

Мінімальний перелік лабораторних тестів, необхідних для обстеження хворих на РПГ

I рівень: цитологічне дослідження (з ділянки ураження)

- ❖ Тлімфоцити-хелпери (CD4+)
- ❖ Тлімфоцити-кілери/супресори (CD8+)
- ❖ В-лімфоцити (CD19+)
- ❖ Співвідношення CD4+/ CD8+

II рівень: ПЛР (з ділянки ураження)

- ❖ ІФА (визначення специфічного IgG)
- ❖ Тлімфоцити-хелпери (CD4+)
- ❖ Тлімфоцити-кілери/супресори (CD8+)
- ❖ В-лімфоцити (CD19+)
- ❖ Натуральні кілери CD16+ (NK-клітини)
- ❖ Цитокіни (IFN- γ , IL-4)
- ❖ Аналіз показників в динаміці має високу діагностичну та прогностичну інформативність

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеева А.Б. Особенности иммунных нарушений при рецидивирующей вирусной инфекции Herpes simplex и сравнительная оценка эффективности различных методов терапии: Автореф.дис.к.м.н.: 14.00.31/ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи АМН СССР / А.Б. Алексеева. - Москва, 1992. -22 с.
2. Андропова В.Л. Ингибирование репродукции штаммов вируса герпеса простого типа 1 с лекарственной устойчивостью/ В.Л.Андропова, Г.А.Галегов // Антибиотики и химиотер. - 2000. - Т. 45, № 1. - С. 5-9.
3. Банченко Г.В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Г.В.Банченко. - М.: Медицина, 1979.- 190 с.
4. Банченко Г.В. Сочетанные поражения слизистой оболочки полости рта и кожи / Г.В.Банченко, С.С.Кряжева. - М.: Партнер, 1994.-160 с.
5. Баринский И.Ф. Подбор праймеров и их использование в полимеразной цепной реакции для диагностики инфекций, вызванных вирусами простого герпеса и цитомегаловирусом / И.Ф.Баринский, В.В.Бакаев, Т.А.Посевая, С.А.Колинчева, Н.П.Николаева, В.В.Длинн, Н.В. Шебалина // Вопросы вирусологии.- 1994.-№6.-с.245-247.
6. Баринский И.Ф. Инактивированные специфические вакцины как средство иммунопрофилактики при хронических вирусных инфекциях/ И.Ф.Баринский, А.А.Каспаров, А.А.Лазаренко и др. // Биопрепараты. - 2002. № 2 (6).-С. 18-21.
7. Баринский И.Ф. Убитая коммерческая вакцина против вируса простого герпеса 1 и 2 типов как средство иммунокоррекции при хронической герпетической инфекции / И.Ф.Баринский, А.А.Каспаров, А.А.Назаренко, Л.М.Алимбарова // Журнал микробиологии,

- эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999.-№ 6.-С. 98-101.
8. Баринский И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение / И.Ф. Баринский, А.К.Шубладзе, А.А.Каспаров, В.И.Гребнюк. - М.: Медицина, 1986. - 272 с.
 9. Беляков И.М. Иммунная система слизистых / И.М. Беляков // Иммунология.- 1997.- №4.-с. 7- 12.
 - 10.Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н.М. Бережная // Клиническая иммунология.- 2006.- № 1.- С. 16-23.
 11. Бикбулатов Р.М. Герпетическая инфекция (экспериментальные и клинические аспекты): Автореф. дис... д-ра мед наук: 14.0.09/ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи АМН СССР./ Р.М. Бикбулатов - М., 1988.- 48с.
 12. Борисенко А.В. Анатомо-физиологические и гистологические особенности слизистой оболочки полости рта / А.В.Борисенко.- Киев, 1994. - 80 с.
 13. Борисенко А.В. Профилактика заболеваний слизистой оболочки полости рта / А.В.Борисенко, А.В. Видерская // Стоматолог. - 2000.- №3. - с. 57-60.
 14. Борисова А.М. Роль системы естественной цитотоксичности в иммунопатогенезе рецидивирующей герпетической инфекции и влияние иммуномодуляторов на клинико-иммунологический статус / А.М.Борисова, А.Б.Алкеева, М.З.Саидов, Б.В.Пинегин, А.Д.Черноусов, Т.Б.Семенова, П.А. Джумиго // Иммунология. - 1991. - № 6. - С. 60-63.
 - 15.Борисова И.В. Клиническая эффективность ларифана и изопринозина в комплексной терапии хронического рецидивирующего герпеса слизистой оболочки полости рта и губ / И.В.Борисова, И.А. Молотанов, О.С. Тафияй // Современная стоматология.- 2005.- № 2.- С. 84-89.
 16. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В.Боровский, В.С. Леонтьев. - М.: Медицина, 1991.-304с.

17. Брызжикова Т.С. Этиологические особенности и клинико-иммунологические проявления современной герпетической инфекции. Автореф. дисс.канд. мед. наук: 03.00.06, 14.00.01/НИИ гриппа РАМН / Т.С. Брызжикова. - Санкт-Петербург, 1995.- 21 с.
18. Бутенко Г.М. Современные фармакологические подходы к иммунокоррекции / Г.М. Бутенко // Журнал практического врача.-1997.- №4. - с. 8 - 10.
19. Быков В.Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта / В.Л.Быков // Стоматология.-1997.-№3.- с. 12-17.
20. Ваничкин А.А. Ускоренная первичная оценка иммунологического статуса человека / А.А.Ваничкин, Н.Н.Бушуева, Т. В. Дегтяренко // Метод, рекомендации. – О., 1990. - 22 с.
21. Виноградова М.А. Особенности течения язвенной болезни при наличии хеликобактериоза и герпетической инфекции / М.А.Виноградова, Р.Р.Газизова, Н.В.Новикова, Л.Н. Мигдатдинова, Е.В. Бобкова, В.В. Керин, Г.А. Березина, Н.А.Виноградов, И.Г.Семенов, А.Р. Газизова // Клиническая медицина. - 1997. -№5.-с. 26-27.
22. Вирусология: В 3 т. / Под ред. Б.Филдса, Д.Найпа. - М.: Мир, 1989. -Т. 3.-452 с.
23. Владимирова Е.В. Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек / Е.В. Владимирова // Вестник дерматологи и венерологи.- 1997. - №2. - с. 45 - 51.
24. Власова Л.Ф. Цитологический анализ поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / Л.Ф.Власова, Л.М.Непомнящих, Е.О. Резникова // Журн. эксперим. биологии и медицины. - 2000. - № I. - С. 113-116.
25. Войно-Ясенецкий М.В. Биология и патология инфекционных процессов / М.В. Войно-Ясенецкий. - Л.: Медицина, 1981. - С. 207.
26. Воложин А.И. Связь между неспецифической иммунологической

- реактивностью организма и типом течения острого воспалительного процесса / А.И. Воложин, Т.И. Сашкина, В.В. Шулаков // Пат. физ. и экспер. терапия. - 1996.-№3.-0. 20-22.
27. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А.Воробьев, Е.А. Лыкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1999. - №6. - с.102-105.
 28. Вотяков В.И. Антивирусная терапия генерализованной герпетической инфекции / В.И. Вотяков, А.Г. Коломиец // Клиническая медицина. - 1990. - № 3. - С. 7-6.
 29. Вотяков В.И. Патогенез и терапия персистентных инфекций, протекающих с синдромами иммунодефицитов / В.И. Вотяков, А.Г. Коломиец // Клиническая медицина. - 1991. - № 5. - С. 29-37.
 30. Гаврилова Н.А. Инфекционный процесс: клинические и патофизиологические аспекты / Гаврилова Н.А. Антонов Т.В. Санкт-Петербург. – ЭЛБИ-СПб. – 2006. – 283 с.
 31. Галегов Г.А. Синтез и антигерпетическая активность фосфорных эфиров ацикловира / Г.А. Галегов, В.М. Шобухов, Н.А. Леонтьев, М.В. Ясько // Биоорганическая химия. - 1997. - №11. - с. 906 - 909.
 32. Гемонов В.В. Защитные свойства поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки полости рта / В.В.Гемонов, М.Л. Могильный // Стоматология.-1996.- №3. -с. 4-6.
 33. Герпетический иммунодефицит как условие генерализации патологического процесса. Редакционная статья // Вопросы вирусологии.-1996. - №6. - с. 524-526.
 34. Гинцбург А.Л. Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний / А.Л.Гинцбург, Ю.М. Романова // Клин. лаб. диагностика.-1998.- № 2.-С. 35-39.
 35. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека / Н.П. Глинских // Неизвестная эпидемия: герпес. - Смоленск, 1997. - С. 32-57.

36. Гордиенко А.И. Микротурбидиметрический метод определения IgG, IgM, и IgA человека / А.И.Гордиенко, В.А.Белоглазов, А.И. Гордиенко // Імунологія та алергологія. – 2000. - №1. – С.12-15.
37. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция / В.М. Гранитов.- М.: Мед.книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001.-88 с.
38. Гурженко Ю.Н., Нагорний А.Е.. Комплексная терапия герпетической инфекции у мужчин / Ю.Н. Гурженко, А.Е. Нагорний. // Здоров'я України. - №7, - 2006, - с.68-69.
39. Данилевский Н.Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н.Ф. Данилевский, В.К. Леонтьев, А.Ф.Несин, Ж.И. Рахний. - М.: 2001. - с. 76 - 83.
40. Данилевський М.Ф. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / М.Ф. Данилевський, О.Ф. Несин, Ж.І. Рахній. - К.: Здоров'я, 1998.- 408 с.
41. Данилевський Н.Ф. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту / Н.Ф. Данилевський, М.А. Мохорт, В.В. Мохорт. - К. Здоров'я, 1991.- 264 с.
42. Демиденко Э.З. – Г.: Финансы и статистика / Э.З. Демиденко. 1982. – 198 с.
43. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ. – Бюллетень ВОЗ.- 2001.-Т. 69 - №3. С.11-19.
44. Диагностика герпесвирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ//Бюлл. ВОЗ.-1991.-Т.69.-№3.-с. Ц-19.
45. Дранник Г.М. TORCH- інфекції; герпес / Г.М. Дранник, О.В. Свідро // Клінічна імунологія і алергологія.№1.2006
46. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей / Г.Н. Дранник – 3-е изд., доп. – Киев: ООО «Полиграф плюс», 2006. – 482 с.
47. Дранник Г.Н. Иммунотропные препараты / Г.Н. Дранник, Ю.А. Гриневич, Г.М. Дизик. – Киев, Здоровье. – 1994. – 285 с.

48. Дубинина И.Г. Метод полимеразной цепной реакции в лабораторной практике / И.Г. Дубинина, С.Н. Щербо, В.Б. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - № 7. - С. 4-6.
49. Дубинська Г.М. Деякі аспекти клініко-лабораторного обстеження людей, інфікованих вірусом простого герпесу / Г.М.Дубинська, О.М.Ізюмська, Л.Г. Волошина, О.М. Минак, Н.В. Грінченко // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р.). - Тернопіль: "Укрмедкнига", 2004.-С 70-72.
50. Егоров А.М. Теория и практика иммуноферментного анализа / А.М. Егоров, А.П. Осипов, Б.Б. Дзантиев. - М. Медицина, 1991.- 28с.
51. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. - М.: Медицина, 1996. - 603 с.
52. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты / Ф.И.Ершов. – Москва. – Медицина. – 1998. – 192 с.
53. Ершов Ф.И. Интерферон и его индукторы / Ф.И.Ершов, А.С.Новохатский. - М.:Медицина, 1980. - 176 с.
54. Жданов В.М. Эволюция вирусов / В.М. Жданов.- М.: Медицина, 1990. - 373 с.
55. Боровского Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости и губ / Е.В.Боровского, А.Л. Машкильсона. Москва, - МЕДпрес, - 2001. – 320 с.
56. Заверная А.М. Локальне застосування імуномодуляторів в комплексному лікуванні захворювань паторонту і рецидивуючих захворювань слизової оболонки порожнини рота / А.М.Заверная, І.О.Головня, Г.М.Поперека.- Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика.-1998.-вип.7.-книга 1.-с.700-704.
57. Захаров Ю.А. Герпес-чума XXI века / Ю.А. Захаров.- М., Из-во Яуза, 2000. - 224 с.
58. Земсков А.М. Комбинированная иммунокоррекция / А.М.Земсков, А.В.Караумов, В.М.Земсков. - М.: Наука, 1994. - 260 с.

59. Земсков В.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции / В.М. Земсков А.М. Земсков // Иммунология.- 1996. - №3. - с. 4 - 6.
60. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине / А.Н.Зосимов, В.П.Голик. - Х.: Торнадо, 2000. - 80с.
61. Зудин А.Б. Оптимизация этиологического лечения и профилактики рецидивирующего генитального герпеса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Б.Зудин. - М., 2000. -20 с.
62. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология / А.С.Быков, А.В.Караулов. Москва «практическая медицина», - 2006. – 288 с.
63. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А.Исаков, Е.И.Архипова, Д.В.Исаков. – Санкт-Петербург. – СпецЛит. – 2006. – 303 с.
64. Исаков В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика: Руководство для врачей / В.А.Исаков, В.В.Борисова, Д.В.Исаков. - СПб., 1999. - 192 с.
65. Казакова Р.В. Стоматологічний статус у дітей та підлітків з захворюванням шлунково-кишкового тракту / Р.В. Казакова, І.С. Лісецька // Вісник стоматології.- 2005.- № 2.- С.149-150.
66. Казанцева И.А. Метод определения антигенов вируса простого герпеса и специфических антител с помощью твердофазного иммуноферментного анализа крови и слюны детей / И.А. Казанцева, Г.В. Корешкова, Л.К. Эбрилидзе // Актуальные вопросы стоматологии: Сб.научн.трудов. - Волгоград, 1996.-с.24 -27.
67. Калюжна Л.Д. Противірусна терапія при лікуванні герпетичної інфекції. Методичні рекомендації / Л.Д. Калюжна, І.В.Дзюблик, І.І.Мавров, В.В.Бондур. Київ, 2003.- 15 с.
68. Карахан Н.М. Методы молекулярной гибридизации, иммунофлюоресценции и иммуноферментного анализа в диагностике Herpes simplex virus: Автореф.дис.канд.мед.наук: 14.00.36/ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии / Н.М. Карахан.- М., 1996.-20 с.
69. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и

- иммунобиологическая активность // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. - № 11. - С. 21-32.
70. Кисилев О.И. Герпес- у вирусные инфекции: лекарственные препараты и ПЦР-мониторинг терапия / О.И. Кисилев, Г.Р. Виноградская, М.А. Стукова, В.И. Руденко.-СПб.-1999.-79с.
71. Климова Р.Р. Получение и свойства моноклоральных антител к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов / Р.Р.Климова, О.В. Масалова, С.Н. Атанадзе, А.А. Куц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -1999.-№5.-С. 99-103.
72. Коваленко Е.В., Возможные прогностические маркеры иммунного статуса больных хроническими инфекционными заболеваниями / Е.В. Коваленко, С.Н. Новицкая // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 1998. - №3. - с. 44-47.
73. Коломиец А.Г. Генерализованная герпетическая инфекция: Факты и концепция / А.Г. Коломиец.- Минск.-1992.-183 с.
74. Коломиец А.Г. Новые герпесвирусы человека и вызываемая ими патология / А.Г.Коломиец, Н.Д. Коломиец // Клиническая медицина. - 1997. - №1. - с. 10-14.
75. Коломиец А.Г. Вирус простого герпеса и его роль в патологии человека / А.Г. Коломиец, Ю.К. Малевич, Н.Д. Коломиец. - Минск, 1986.-262с.
76. Коломиец А.Г. Клинико-морфологическая характеристика генерализованной герпетической инфекции / А.Г.Коломиец, И.И.Протас, В.И.Потекаев. - Минск: Наука і техника, 1990.-34 с.
77. Коломиец А.Г. Особенности иммунологии герпесвирусных инфекций в Беларуси / А.Г. Коломиец, Т.В. Савицкая, В.А. Матвеев, Э.М. Мельниченко, В.Г. Жуковская // Здоровоохранение Беларуси. - 1998. - №7. - с. 23 - 26.
78. Крамарев С.О. Сучасні підходи до лікування герпесвірусних інфекцій у дітей / С.О. Крамарев // Современная педиатрия.-2004. -3 (4).- С. 1-4.
79. Крамарев С.О. Сучасні підходи до протирецидивної терапії герпесу шкіри

- та слизової оболонки порожнини рота / С.О. Крамарев, Н.О. Савичук, Л.А. Палатна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2000. - № 3. - С. 23-26.
80. Кругликов В.Т. Диагностическое значение иммуноферментного анализа при урологических и гинекологических заболеваниях воспалительного генеза / В.Т. Кругликов, А.В. Руденко, О.В. Ромащенко // Лабораторная диагностика. - 2000. - №1. - С. 39-42.
81. Кругляк Г.О. Розсіяний склероз і герпесвірусна інфекція / Г.О. Кругляк // Лікарська справа.-2004.- №1.-С. 3-7.
82. Кубанова А.А. Герпетическая инфекция: особенности течения, диагностика, проблемы лекарственной резистентности / А.А. Кубанова, А.Б. Зудин // ВДВ. - 2000. -№3.- С. 10-17.
- 83.Кулініч О.І. Теорія статистики / О.І. Кулініч. - К.: Державне Центрально-Українське видавництво, 1996. -228с.
84. Кускова Т.К., Семейство герпесвирусов на современном этапе / Т.К. Кускова, Е.Г. Белова // Лечащий врач.-2004.-№ 5.-С. 6-11.
- 85.Лебедев К.А., Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М: Медицина, 1990. - С. 223.
86. Лебедева Н.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных простым герпесом с учетом применения противовирусных препаратов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Лебедева. - Санкт-Петербург, 1996. - 26 с.
87. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Л.М. Лукиных.- Нижний Новгород: Изд. НГМА. - 2000. - 367 с.
88. Львов К.Д. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека / К.Д. Львов, А.В. Мельниченко, Д.Н. Львов, А.А. Никитина // Вопр. вирусол. - 2000. -№4.-С. 7-13.
89. Львов Н.Д, Вирусы герпеса человека 6,7 и 8-го типов - новые патогены семейства Herpesviridae / Н.Д, Львов А.В. Мельниченко // Вопр.вирусол.- 1999.-КЗ.-С.105-111.

90. Львов Н.Д. Изоляция из клинического материала штаммов вируса герпеса простого, обладающих резистентностью к ацикловиру / Н.Д. Львов, В.Л. Андропова, Н.А. Леонтьева, Г.А. Галегов // Вопросы вирусологии.-1999.- № 6.- с.247 -249.
91. Львов Н.Д. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции / Н.Д. Львов, А.В. Мельниченко, Д.Н. Львов, А.А. Никитина // Вопросы вирусологии. - 2000. - №4. - с. 7 - 13.
92. Мавров И.И. Герпес-вирусная инфекция: клинические формы, патогенез и лечение/ И.И. Мавров. - Харьков: Факт, 1998. - 79 с.
93. Малиновская В.В. Результаты клинических испытаний рекомбинантных интерферонов и перспективы их применения / В.В. Малиновская // Система интерферона в норме и при патологии. - М., 1996. - С. 171-195.
94. Манько В.М. Иммуномодуляция: история тенденции развития, современное состояние и перспективы / В.М.Манько, Р.В.Петров, Р.М. Хаитов // Иммунология (М). – 2002. - №3. – Т.23. – С.132-137.
95. Марков И.С. Герпес-вирусная инфекция: Руководство для врачей. / И.С. Марков - Харьков, 1998.-79 с.
96. Марков И.С. Сравнительный анализ современных методов лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР) TORCH-инфекций / И.С. Марков, Е.И. Маркова // Лабораторная диагностика. - 1999. - № 3. - С. 43-47.
97. Мельник В.В. Зовиракс: специфическая химиотерапия герпетической инфекции / В.В. Мельник // Украинський медичний часопис. -1998. - №1-11.- с. 50 – 54.
98. Мельников О.Ф. Дефицит секреторного иммуноглобулина А как компонент оценки и характеристики недостаточности антителообразования / О.Ф. Мельников // Імунологія та алергологія. – 2002. – «2. – С.49.
99. Мельников О.Ф. Современные представления о роли лимфоглоточного кольца в реакциях системного иммунитета / О.Ф. Мельников // Иммунология и аллергология.- 1998. - № 1. - с. 64 - 68.

100. Мельников О.Ф. Імуно-біохімічна характеристика ротоглоткового секрету у хворих на запальні захворювання ЛОР-органів / О.Ф. Мельников, К.М. Веремєєнко, С.В. Тимченко та інші. // Імунологія та алергологія. – 2006. - №2. – С.110.
101. Миллер Г.Г. Биологическое значение ассоциаций микроорганизмов / Г.Г. Миллер // Вестник Российской Академии медицинских наук .- 2000. - № 1.- с. 45-51.
102. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации. Учебное пособие / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. – Киев: Вища школа, 1991. – 272 с.
103. Никитина Е.Б. Выявление антигенов вируса простого герпеса на разных стадиях генитальной герпетической инфекции с помощью моноклональных антител / Е.Б. Никитина, Р.Р. Климова, В.И. Кулагин, А.А. Куц // Инфекции, передаваемые половым путем. - 2000. - № 4. - С. 17-21.
104. Новиков Д.К. Иммунотерапия, иммунокоррекция и иммуномодуляция / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. - №3. – С.7-12.
105. Носов В.Н. Компьютерная биометрика / В.Н.Носов. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1990. – 232 с.
106. Носоченко Г.Ф. Опыт лечения больных рецидивирующим герпесом мазью Виферон / Г.Ф. Носоченко, В.В. Кусов, В.В. Парфенов, С.Е. Симановский // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2000. - № 1. - С. 35-38.
107. Обухова О.О. Сравнение эффективности различных схем иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных заболеваниях / О.О. Обухова, А.П. Шванюк, О.М. Горбенко // Иммунология. – 2004. - №1. – С.44-46.
108. Орехова Л.Ю. Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного парадонтита и

- язвенной болезни желудка / Л.Ю. Орехова // *Стоматология.* - 2006.- № 6.- с. 22-24
109. Основні принципи діагностики та лікування інфекцій, викликаних герпесвірусами I-II типів. - Методичні рекомендації. - Київ-Львів-Сімферополь.-2004.-28 с.
110. Островская О.В. Прогностическое значение маркеров герпетической инфекции у женщин с осложнённым течением беременности / О.В. Островская, М.А. Власова, Д.Х. Ян, Л.В. Максимчук // *Акушерство и гинекология.* - 2000.-№2. -С. 52-54.
111. Павлюк А.С. Методы лабораторной диагностики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса / А.С. Павлюк // *Заболевания, передаваемые половым путем.* -1994. -№ 1- С. 3-7.
112. Панченко Л.О. Герпесвірусні інфекції (Сучасний погляд на проблему) / Л.О. Панченко, Н.В. Павленко, Н.Г. Попова, О.О. Радченко // *Експериментальна і клінічна медицина.* -2002.- № 3.-С. 65-68.
113. Патель Р. Европейское руководство по лечению генитального герпеса / Р.Патель, С.Е.Бартом, Д.Браун Ф.М., Коуэн и др. // *Инфекции, передаваемые половым путем.* - 2003. - № 1. - С. 40-45.
114. Передерий В.Г. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков.- К.: Здоров'я, 1995. - 221с.
115. Першин Б.Б. Система лимфоидной ткани пищеварительного тракта животных и перорально индуцированная иммунная толерантность / Б.Б.Першин, А.Б. Гелиев, Д.В. Толстов, Л.В. Ковальчук // *Иммунология.* – 2001. - №6. – С.10-19.
116. Петров Р.В. Иммунология / Р.В.Петров. - М.: Медицина, 1982. - 368 с.
117. Петров Р.В. Оценка иммунного статуса человека: Метод, рекомендации / Р.В. Петров, Ю.М. Лопухин, А.Н. Чередыева. - М., 1984. - 36 с.
118. Петров Р.В. Оценка иммунного статуса, иммунологический мониторинг: современные проблемы клинической иммунологии и аллергологии / Р.В.

- Петров, Р.М.Хаитов, В.М.Манько, А.Н.Чередеев, А.А. Воробьев, Л.А. Трунова // Иммунология. - 1994. - № 6. - С. 4-6.
119. Петров Р.В. Иммунодиагностика иммунодефицитов / Р.В. Петров, Р.М.Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 1997. - № 4. - С. 4-7.
120. Петров Р.В. Донозологическая диагностика нарушений иммунной системы / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.Д. Черноусов // Иммунология. - 1995. - №2. - с. 4-5.
121. Пичугина Л.В. Особенности системы интерферона – у пациента с высоким рецидивированием простого герпеса (случай из практики)/ Л.В. Пичугина, А.Д. Черноусов, Б.В. Пичегин // Иммунология.- 2005.- 26.1. – С. 57-62.
122. Покровский В.И. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей / В.И.Покровский. - М.: Мед. - 1994. - 307 с.
123. Попова О.І. Динаміка захворюваності на герпетичний стоматит у Вінницькій області станом на 2003-2004 роки / О.І. Попова // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2005. - № 9 (2). - С. 312-315.
- | |
|----------------|
| 1. герпетичної |
|----------------|
124. Попова О.І. Інтерфероніндукуюча активність амізону в комплексному лікуванні інфекції порожнини рота / О.І. Попова // Вісник стоматології. - 2006. - №4. - С.37-39.
125. Попова О.І. Морфологічна характеристика динаміки за живлення герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота під впливом амізону / О.І. Попова // Вісник стоматології. - 2006. - № 3. - С. 5-8.
126. Попова О.І., Шувалов С.М. Значення методів імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції для діагностики герпетичних уражень щелепно-лицевої ділянки / О.І.Попова, С.М. Шувалов // Вісник стоматології. - 2004. - № 3. - С. 80-81.
127. Пинегин Б.В. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов / Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин, А.В. Симонов, С.В.

- Климова, Д.Б. Мазуров, СЛ. Дамбаева, Г.О.Бахус.- М., 2001.-53с.
128. Профилактика герпесвирусных болезней и борьба с ними. Клиника и лабораторная диф. агностика, химиотерапия // Бюлетень ВОЗ. - 1985. - т.63. - ч.2. - №2.-с. 1-16.
129. Профилактика герпесвирусных болезней. Эпидемиологические и микробиологические аспекты // Бюллетень ВОЗ.- 1985. - т. 63. - №3. — с. 10.
130. Проханчук А.А. Профилактика и лечение герпеса лица с помощью аппарата магнитолазерного излучения Оптодан / А.А. Проханчук // Стоматология. - 2006.- 85.3. - С. 78-82.
131. Рабинович И.М. Клиническое изучение солкосерила дентальной адгезийной пасты и мундизал-геля при лечении хронического рецидивирующего афтозного и герпетического стоматитов / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко, О.Ф. Рабинович // Стоматология. - 1999. - № 6. - С. 20-23.
132. Рабинович О.Ф., Методы диагностики и местного лечения заболеваний слизистой оболочки рта (красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, декубитальные язвы) / О.Ф. Рабинович, Е.Л. Эпельдимова // Стоматология. - 2005.- 84.3. - С. 58-63.
133. Рашкова МВ., Дундаров Г.М., Вылев И.О. Использование модели герпетического стоматита для исследования противовирусных средств / М.В.Рашкова, Г.М. Дундаров, И.О. Вылев // Вопросы вирусологии - 1991. - № 3. - С. 242-243.
134. Робустова Т.Г. Комплекс экспресс-микрометодов оценки общего и местного иммунитета для практической стоматологии / Т.Г.Робустова, К.А.Лебедева, И.Д.Понякина, . Н.А.Чукаева, М.И.Осокина, В.А. Казимирский // Стоматология. - 1990. - № 2. - С. 22-25.
135. Романова Ю.Г. Влияние снижения активности факторов резистентности ротовой полости на развитие стоматологической патологии у беременных женщин / Ю.Г. Романова // Вісник стоматології. - 2000. - №1. - С. 27-29.

136. Руденко А.В. Герпес и его роль в патологии женщины / А.В.Руденко, В.Т. Кругликов // Здоровье женщины. - 2001. - № 2 (6). - С. 42-47.
137. Руденко А.О. Герпесвірусні інфекції людини – світова Проблема / Інфекційні хвороби / А.О.Руденко, Л.В.Муравська. - 2001.-№2.-С.5-11.
138. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход / Р. Рунион. - Пер. с англ.
139. Савичук Н.О. Современные подходы к лечению заболеваний слизистой оболочки полости рта инфекционной природы / Н.О. Савичук // Современная стоматология.- 2003.- № 3.- С. 63-69.
140. Савичук Н.О. Стоматити кандидо-герпетичної етіології: сучасний стан проблеми / Н.О. Савичук // Медичні перспективи. - 1999. - № 4. - С. 86-89.
141. Савичук О.В. Особливості імунної відповіді при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті в умовах експерименту/ О.В. Савичук // Вісник стоматології. - 2000. - №4. - С. 12-14.
142. Савичук О.В. Стан твердих тканин зубів, гігієни порожнини рота та тканин пародонту у дітей з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом / О.В. Савичук // Вісник стоматології. - 2005. - № 2(Спец. вип.). - С. 89-91.
143. Самгин М.А. Изучение интерферониндуцирующих свойств и терапевтической эффективности ларифана у больных рецидивирующим герпесом / М.А. Самгин, Н.Н. Носик, К.Н. Кудратулаев, Л.А. Лаврухина // Вестник дерматологии и венерологии. - 1997. - №5. - с. 10 - 13.
144. Самгин М.А. Простой герпес (дерматологические аспекты) / М.А.Самгин, А.А.. Халдин– Москва. – Медпресс. – 2002. – 160 с.
145. Самгин М.А. Фамвир: два подхода к терапии простого герпеса / М.А. Самгин, А.А. Халдин // ВДВ. - 2000. - № 3. - С. 40-43.
146. Сапроненков П.М. Иммунология желудочно-кишечного тракта / П.М. Сапроненков. – Л.: Наука, 1987. – 158 с.
147. Семенов Б.Ф., Клеточные и молекулярные основы противовирусного

- иммунитета / Б.Ф. Семенов, Д.Р. Каулен, И.Г. Баландин.- М.: Медицина, 1982. — 240 с.
148. Семенова Т.Б. Простой герпес. Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Б.Семенова. - М., 2000. - 48 с.
149. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитация: определение и современная концепция / Р.И. Сепиашвили // Int. Immunorehabil. – 1998. - №10. – С.5-8.
150. Сивовол С.И. Простой герпес: современные взгляды на патогенез / С.И. Сивовол // Стоматология.- 2006.- № 4.- С.3-5.
151. Симбирцев А.С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. - №1. – С.8-11.
152. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / Цитокины и воспаление / А.С. Симбирцев. – 2004. – Т.3, №2. – С.16-22.
153. Скиба В.Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота: Автореф.дис.д.м.н.-14.00.21/ НДІС- Одесса / В.Я. Скиба, 1996. - 48 с.
154. Сукманський О.І. Цитокіни – нова система біорегуляторів / О.І. Сукманський // Вісник стоматології. - 2005. - № 3. - С. 69-74.
155. Теория и практика иммуноферментного анализа. – М.// Высшая школа, 1991. – 288 с.
156. Терехова Н.В. Изучение интерферон-индуцирующего и иммуномодулирующего действия банафтона при хронических заболеваниях СОПР / Н.В. Терехова, И.О. Николаева, М.Т. Ильина, А.Н. Фомина // Стоматология. - 1998. - № 6. - С. 21-22.
157. Терешин В.А., Фролов В.М. Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНОб) у взрослых больных бактериальной ангиной / В.А. Терешин, В.М. Фролов // Імунологія та алергологія. – 2006. – №2. – С.6-8.
158. Терешко А.Б. Моделирование и характер поражения печени при

- герпетической инфекции / А.Б. Терешко, А.Г. Коломиец, М.А. Гриц Г.П. Дубатская // Вопросы вирусологии. - 1999. - № 3. - с. 120 - 124.
159. Терьошин В.О. Интерлейкіновий профіль у дорослих хворих на гострий тонзиліт / В.О. Терьошин // Імунологія та алергологія. – 2005. – №1. – С.12-13.
160. Улитовский С.Б. Индивидуальная гигиеническая программа профилактических стоматологических заболеваний / С.Б. Улитовский. – Москва. – Медицинская книга. – 2003. – 292 с.
161. Успехи и проблемы современной терапии герпесвирусных инфекций. Международный обзор по медицинским технологиям // Лечебная практика.- 1998. - №2.-с. 20-21.
162. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (механизмы и клинические аспекты) / А.Ф. Фролов.- Винница, 1995. - 233 с.
163. Фролов А.Ф. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, И.В. Лоскутова // Український медичний часопис- 2000.- № 1/15. - с. 78 - 80.
164. Фролов В.М. Иммунные нарушения у больных ангиной при различной тяжести течения заболевания / В.М. Фролов, Я.А. Соцкая // Імунологія та алергологія. – 2001. – №3. – С.42-45.
165. Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клиническое применение / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин // Клиническая медицина.- 1996.- № 8.-с. 7-12.
166. Хайтов Р.М. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин, А.Н. Чередеев // Иммунология. – 1998. - №6. – С.8-10.
167. Халдин А. А. Эффективность иммунозаместительной терапии вифероном в случаях тяжелого течения простого герпеса (ПГ) // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: Сб. научн. работ ЦНИКВИ МЗРФ / А. А. Халдин, М.А. Самгин, В.В. Малиновская. - М., 2000. - С. 22-23.

168. Халдин А.А. Изучение эффективности различных методов терапии больных рецидивирующим герпесом с использованием индуктора интерферона ридостина и рекомбинантного интерферона: Автореф.дис... канд.мед.наук: 14.00.31 / НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи АМН СССР / А.А. Халдин.- М, 1995.-19 с.
169. Хаманганова И.В. Рецидивирующий герпес у больных различными заболеваниями внутренних органов / И.В. Хаманганова // Терапевтический архив. - 1991. -№10. - с. 154-156.
170. Хахалин Л.Н. Вирус простого герпеса у человека / Л.Н. Хахалин // Consilium Medicum. -1999.-№1.-С. 5-18.
171. Хахалин Л.Н. Патогенетическое обоснование и принципы профилактики и лечения герпесвирусных инфекций / Л.Н. Хахалин // Неизвестная эпидемия: герпес. - Смоленск, 1997. - С. 32-57.
172. Хахалин Л.Н. Успехи и проблемы современной терапии герпесвирусных инфекций / Л.Н. Хахалин // Терапевтический архив.- 1997.- № 11.- с.81-86.
173. Хахалин Л.Н. Ацикловир при лечении острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций / Л.Н. Хахалин, Ф.И. Абазова // Клиническая фармакология и терапия. - 1995. - № 4. - С. 78-81.
174. Хахалин Л.Н. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций / Л.Н. Хахалин, Ф.И. Абазова // Терапевтический архив. - 1995. - Т. 67, № 1. - С. 55-59.
175. Хельсинская декларация Всемирной международной ассоциации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях // Клиническая медицина.- 2000.- № 9.- с. 13-14.
176. Холодна Л.С. Словник імунологічних термінів / Л.С. Холодна. – Київ. – Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет». – 2007. – 82 с.
177. Шматко В.І. Регіонарна імуномодуляція в комплексній терапії стоматитів / В.І. Шматко, І.М. Голубева, О/Л. Остапко // Вісник

- стоматології. - 1997. - № 3.- с.360 -362.
178. Шматко В.І. Вміст захисних білків і регуляторних пептидів в ротоглоточному секреті хворих та хронічний пародонти при наявності супутніх захворюваннях / В.І. Шматко, О.Ф. Мельников // Вісник стоматології. - 2005. - № 2 (Спец.вип.). - С. 115-117.
179. Шуйский А.В. Омагничивание крови в лечении герпетического стоматита / А.В. Шуйский, Е.Н. Гребенев // Клиническая стоматология. - 2000. - № 4. - С. 64-66.
180. Эбралидзе Л.К. Выявление низкоавидных IgG-антител - перспективный подход в диагностике первичной герпетической инфекции / Л.К. Эбралидзе, С.Л. Ведунова, Н.Н. Мальцева и др. //Вопр. вирусол.-2004.- № 2.-С.46-49.
181. Эбралидзе Л.К. Разработка иммуноферментных тест-систем для диагностики герпетической инфекции: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.06/ Ин-т вирусологии / Л.К. Эбралидзе. - М., 1991.- 47 с.
182. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа. / А.А. Ярилин // Иммунол. – 1999. - №1. – С.17-25.
183. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. - №5. – С.7-14.
184. Agarwal SK, Stress effects on immunity and its application to clinical immunology / SK Agarwal, GD Marshall. Clin and Exp Allergy, (2001). - 31: 25-31.
185. Ahn H.M. A mechanism underlying synergy between IL-12 and IFN γ -inducing factor in enhanced production of IFN γ / H.M.Ahn, S.Moruo, M.Tomura, J.Mu, T.Hamaoka, K.Nakanishi, S.Clark, M.Kurimoto, H.Okamura, H.Fujiwara // J Immunol 1997; 159: 2125-2131.
186. Akiba.H. Skin inflammation during contact hypersensitivity is mediated by early recruitment of CD8 $^{+}$ T, cytotoxic 1 cells inducing keratinocyte

- apoptosis / H.Akiba., J.Kehren., M.T.Ducluzeau., M.Krasteva., F.Horand., D.Kaiserlian., F.Kaneko. and J.F.Nicolas.//. *J. Immunol.* 168, -2002. - 3079-3087.
187. Borrue! N. Increased mucosal TNF alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria / N Borrue! et al. - 2002).- *Gut*, 5: 659-664.
 188. Borrue! N. Effect on non pathogenic bacteria on cytokine secretion by human colonic mucosa / N. Borrue! et al. – 2003. *Am J Gastro*, 98: 865-870.
 189. Borrue! N. Effect of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human instestinal mucosa / N.Borrue!, F.Casellas, M.Antolin, M.Llopis, M.Carol, E.Espfin, J.Naval, F.Guarner, J.R. Malagelada // *Amer. J. of Gastroenterology*”, 2003 v.98, N4, 865-870.
 190. Brandtzaeg.P. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes / P.Brandtzaeg., T.S.Halstensen, K Kett, P.Krajci., D.Kvale., T.O.Rognum., H.Scott. and LM. Sollid.. *Gastroenterology*.- 1989.- 97, 1562-1584.
 191. Chen XS, Penciclovir Multicenter Genital Herpes clinical Study Group. A comparison of topical a pplication of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomithed, double-blind, multicentre trial / XS Chen, GZ Han, ZP Guo, J Chen, JB Wang. *Int J STD AIDS*. 2000; 11: 568-573.
 192. Conley.M.E. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? / M.E. Conley, D.L. Delacroix. *Ann Intern. Med.* – 1987.- 106, 892-899.
 193. Corey L. New development in the biology of genital herpes. In : *Clinical management of Herpes Virus Infection*. Eds. S.L. Saks, S.E. Status, R.J. Withey, P.D. Griffiths/ L Corey, A Wald. Netherlands: IOS Press 1995. p. 43-53
 194. Famciclovir [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2002.

195. Fodor P.A. Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF/ P.A.Fodor, M.J.Levin, A.Weinberg et al. //Neurology .-1998.- 51. - P.554-559.
196. Fons.M., Mechanisms of colonisation and colonisation resistance of the digestive tract / M.Fons., A.Gomez. T.Karjalainen. Microbial Ecol Health Dis. Suppl. - 2000.- 2, 240-246.
197. Fukushima.Y., Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. Int / Y.Fukushima., Y.Kawata., H.Hara., A.Terada. T.Mitsuoka.. J. Food Microbiol. – 1998.-42, 39-44.
198. Hashido M, An epidemiologic study of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Japan based on type-specific serological assays/ M Hashido, F.K.Lee, A.J. Nahmias et al. // Epidemiol. Infect- 1998.- 120.- P.214-221.
199. Honjo, T. Immunity / T.Honjo, , M.Muramatsu, S.Fagarasan, - 2004.-20, 659-668
200. Kimberlin D.W. Neonatal Herpes Simplex Infection / D.W. Kimberlin // Clin. Microbiol. Reviews.- 2004.-Vol. 17, N 1.-P. 1-13.
201. Kinghorn G.R. Should all pregnant women be offered type-specific serological screening for HSV infection? The argument for / G.R. Kinghorn // Herpes.-2002.-Vol. 9, N2.-P. 46-48.
202. Kleinschmidt-DeMasters B.K. Polymerase chain reaction as a diagnostic adjunct in herpesvirus infections of the nervous system / B.K. Kleinschmidt-DeMasters, R.L DeBiasi, K.L. Tyler // Brain Pathol- 2001.- 11. - P. 452-464.
203. Malkin J.E. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population/ J.E.Malkin, P.Morand, D. Malvy // Sex.Transm.Infect.- 2002.-Vol.78.-P.201-203.
204. Mancini G. Immunochemical guahitation of antigens by single radial immunodiffusion / G.Mancini, A.O.Carbonara, J. F. Heremans // Immunochemistry. - 1965.-Vol. 2. -P. 235-254.
205. Martins T.B. Comparison of four enzyme immunoassays with a western blot assay for the determination of typospecific antyodies to herpes simplex virus

- / T.B.Martins, R.D.Woolstenhulme, T.D. Jaskowski et al. // *Am. J. Clin. Pathol.*-2001.-115.-P. 272-277.
206. Ouellette.A.J. IV. Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier. / A.J. Ouellette. – 1999. *Am. J. Physiol* 277, G257-G261.
207. Patrick D.M. Debate: the argument for Should every STD clinic patient be considered for type-specific serological screening for HSV? / D.M.Patrick, D.Money // *Herpes.* -2002.-V. 9, N2.-P. 32-34.
208. Roizman B., The nine ages of herpes simplex virus / B.Roizman, R.Whitley // *Herpes.*-2001.- Vol.8, NL-P. 23-27.
209. Romanowski B. Valtrex HS230017 Study Group. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study / B Romanowski, RB Marina, JN Roberts. *Sex Transm Dis.* 2003; 30: 226-231.
210. Sartor R. "Gastroenterology" / R.Sartor.- 2004, 126, 1620-1633.
211. Schacker T. Famcyclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: a double-blind, placebo-controlled trial / T.Schacker HI Hu, DM Koelle et al. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 21-28.
212. Schleiss M.R. Vertically transmitted herpesvirus infections / M.R. Schleiss // *Herpes.*-2003.- Vol.10, N1-P. 4-11.
213. Stanberry L.R. Clinic trials of prophylactic and therapeutic herpes simplex virus vaccines / L.R. Stanberry // *Herpes.*-2004.-Vol.II, Supl.3.-P.161 A.
214. Tlaskalova-Hogenova H. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases / H.Tlaskalova-Hogenova, R.Stepancova, T.Hudcovic // *Immunol. Lett.* – 2004. – 93, N2-3. – P.97-108.
215. Tsutsui H., Interferon- γ -inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones / H.Tsutsui, K.Nakanishi, K.Matsui, K.Higashino, H.Okamura, Y.Miyazawa, K.Kaneda. *J Immunol* 1996; 157: 3967-3973.

216. Tyring SK. Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir / SK Tyring, D Baker, W Snowden. *J Infect Dis.* 2002; 186(suppl 1): S40-S46.
217. Valacyclovir [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2002.
218. Virkha GV, Monitoring of faecal sIgA in the evaluation of resistance of organism to stress situation. / GV Virkha, NN Lizko, SA Stebeneva. Abstracts 24th International Congress on Microbial Ecology and Disease, September 22-24, 1999. San Francisco, California. In: *Microb. Ecology in Health and Dis.* (2000), 12: 118.
219. Waggoner-Fountain L.A. Herpes simplex virus / L.A.Waggoner-Fountain, L.B. Grossman // *Pediatr. Rev.* 2004.-25 (3).-P. 86-93.
220. Wagstaff A. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy / A.Wagstaff, D.Faulds, K Goa / *Drugs.* – V.47.- №1. – P.153-205
221. Whitley R. Herpesvirus infections of the central nervous system / R.Whitley // *Herpes.* - 2004. - Vol. 2, Suppl. 11. - P. 47 A.
222. Whitley R.J. Genital and orofacial herpes simplex virus infections -clinical implications of latency / R.J.Whitley, E. Sandstrom // *Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 3rd Annual Meeting.*- 1995. - 39 p.