

9. Самцов А.В. К вопросу о микоплазменной инфекции уrogenитального тракта / А.В.Самцов, В.В.Гладько, М.В.Установ // Военно-медицинский журнал. - 2008. - № 12. - С. 34-38.

10. Шевченко Е.А. Урогенитальные инфекции и хронические воспалительные процессы репродуктивной системы / Е.А.Шевченко, А.А.Артифксов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 2. - С. 25-27.

11. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Моршон, 2002. - 160 с.

12. Mancini G Immunochemical quantitation of immunoglobulin or antigens by study radial diffusion / G.Mancini, D.Corborene, S.Nehemans // Immunochem. - 1965. - №2. - P.235-237.

#### Резюме

**Ципоренко С.Ю.** Роль локального антителогенезу при малосимптомних формах хронічної урогенітальної інфекції у чоловіків.

Встановлено, що у хворих із малосимптомними формами хронічної урогенітальної інфекції (ХУГІ) відмічається порушення місцевого імунітету у сім'яній плазмі. Виявлені зміни концентрації імуноглобулінів в еякуляті у фертильних та безплідних чоловіків. Дослідження концентрації IgG та sIgA можна використовувати як діагностичний критерій щодо формування інфертильності у пацієнтів з малосимптомними формами ХУГІ.

**Ключові слова:** хронічна урогенітальна інфекція, місцевий імунітет, імуноглобуліни, безпліддя, фертильність.

#### Резюме

**Ципоренко С. Ю.** Роль местного антителогенеза при малосимптомных формах хронической урогенитальной инфекции у мужчин.

Установлено, что у больных малосимптомными формами хронической урогенитальной инфекции (ХУГИ) отмечается нарушение местного иммунитета в семенной плазме. Установлены изменения концентрации иммуноглобулинов в эякуляте у фертильных и бесплодных мужчин. Исследование концентрации IgG и sIgA можно использовать как диагностический критерий к формированию инфертильности у пациентов с малосимптомными формами ХУГИ.

**Ключевые слова:** хроническая урогенитальная инфекция, местный иммунитет, иммуноглобулины, фертильность, бесплодие.

#### Summary

**Ciporenko S. Yu.** Role of local antibodygenesis at the oligosymptomatic forms of chronic urogenitale infection for men.

It is set that for patients the oligosymptomatic forms of chronic urogenitale infection (CUGI) are mark violation of local immunity in seminal plasma. Changes are set the concentration of immunoglobulins in ejakulat at fertility and sterile men. It can draw on research of concentration of IgG and sIgA as a diagnostic criterion to forming of infertility for patients with the oligosymptomatic forms of CUGI.

**Key words:** chronic urogenitale infection, local immunity, immunoglobulins, fertility, sterile men.

**Рецензенти:** д.мед.н., проф. М.О.Пересадін  
д.мед.н., проф. В.Р.Піпенін

## КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГЕРПЕТИЧНУ ІНФЕКЦІЮ ЗА ДОПОМОГОЮ СУЧАСНОГО ІМУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ НУКЛЕІНАТУ

В.С. Черкасова

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

#### Вступ

Герпетична інфекція (ГІ) - це група інфекційних захворювань, викликаних структурно однорідною групою вірусів, що належать до сімейства Herpesviridae, котрі характеризуються ураженням шкіри, слизових оболонок, центральної нервової системи та інколи інших органів [2]. Чисельними дослідженнями доведено, що Herpesviridae інфіковано 65-90% населення планети, а смертність, обумовлена ГІ, займає друге місце після грипу [5, 16]. На сьогодні відомо 8 антигенних серотипів вірусів герпесу, з яких найбільш поширеними є віруси простого герпесу (ВПГ) 1 і 2 типу [4]. ВПГ широко розповсюджені в людській популяції, вони здатні вражати практично всі органи та системи організму хазяїна, викликаючи латентну, гостру та хронічну форми інфекції [3, 17]. Спектр клінічних проявів ГІ характеризується значною різноманітністю, котра залежить від локалізації патологічного процесу та його розповсюдженості, стану імунної системи хворих і антигенного типу вірусу [2].

На сьогодні існує три головних напрямки в лікуванні ГІ: застосування противірусної хіміотерапії, імунотерапії та комбінація цих методів. На цей час сформувалися дві принципово різні точки зору щодо лікування хворих із ГІ. Більшість фахівців Заходу [14, 15] вважають, що найперспективнішим методом лікування є використання антивірусних препаратів з метою пригнічення реплікації вірусу. Застосування імуномодулюючих препаратів, на їх думку, недоцільне у зв'язку з тим, що до кінця не сформована концепція імунодефіциту, який виникає при ГІ.

Російські вчені та представники вітчизняної школи [5, 7] шукають засоби впливу на ВПГ, в першу чергу, через імунну

систему хворих. У той же час ними не відкидається необхідність послідовного використання й хіміопрепаратів.

У даному аспекті, на нашу думку, перспективним варіантом лікування ПІ, доступним для багатьох хворих, може стати терапія із застосуванням сучасного вітчизняного імуноактивного препарату "Нуклеїнат", що є низькомолекулярною, високоочищеною дріжджовою РНК з молекулярною масою 7000 дальтон [1, 7].

У людей з набутими імунодефіцитами різного походження нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їхню функціональну активність, суттєво стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендogenous інтерферону [7, 10]. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність, активує полі- та мононуклеари. Важливим є те, що нуклеїнат впливає на функцію імунної системи і кількість імунокомпетентних клітин у залежності від їхнього початкового рівня, підвищуючи знижені та знижуючи підвищені показники, тобто виявляє імуномодулюючі властивості [4, 7].

**Метою** даної роботи стало вивчення впливу нуклеїнату на основні показники клітинного імунітету у хворих на ПІ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до основного плану науководослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР "Імунологічні механізми патогенезу хронічних та рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307).

#### **Матеріал та методи дослідження**

Під наглядом знаходилося 97 пацієнтів віком від 18 до 45 років хворих на ПІ. Для досягнення мети даної роботи хворі були розподілені на дві групи, рандомізовані за статтю, віком та клінічною формою захворювання - основну (47 хворих), яка отримувала хіміотерапію ацикловіром по 200 мг 5 раз на день per os протягом 5 діб в поєднанні з застосуванням нуклеїнату по 0,25 г 4 рази на добу внутрішньо після їди 3 тижні поспіль та групу зіставлення (50 пацієнтів), які лікувалися лише за допомогою хіміопрепаратів (ацикловір) без застосування нуклеїнату. Хворим обох груп також при-

значалась місцева терапія у вигляді аплікацій на уражені ділянки 5% ацикловірової мазі до 5 разів на день.

Імунологічне обстеження хворих включало в себе визначення вмісту Т-, В-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів/кілерів у периферичній крові в цитотоксичному тесті з застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ) класів CD3+, CD22+, CD4+, CD8+ фірми НВЦ "МедБіоСпектр" (РФ - Москва) [11]. При цьому МКАТ класу CD3+ вважалися відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - до Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts). Оцінка виявлених імунологічних зсувів здійснювалася методом "імунологічного компасу" [12]. За норму були прийняті показники, що отримані при обстеженні 35 здорових осіб, які проживають в аналогічних екологічних умовах. Статистичну обробку отриманих цифрових даних дослідження проводили на персональному комп'ютері AMD Phenom II X4 955 Deneb за допомогою одно- та багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows<sup>®</sup> professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [13].

Отримані результати та їхній аналіз. До лікування хворі скаржилися на підвищення температури тіла, переважно в межах 37,5-38,0°C, загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту й працездатності, наявність на шкірі обличчя (при Н. labialis) або статевих органів (при Н. henitalis) характерних елементів герпетичного висипу, свербіж, печії, набряку та інших локальних дискомфортних відчуттів. Із нозологічних форм ПІ у 34 пацієнтів був Н. labialis, у 56 - Н. henitalis та поєднана форма зареєстрована у 7 осіб.

В результаті проведених імунологічних досліджень встановлено, що у обстежених хворих обох груп до початку лікування мали місце порушення клітинних показників імунітету. Вказані імунні порушення характеризувалися наявністю Т-лімфопенії різного ступеня виразності та дисбалансу субпопуляцій-

ного складу Т-лімфоцитів, який полягав у переважному зменшенні числа CD4+-клітин (циркулюючі Т-хелпери/індуктори) на фоні помірного зниження кількості Т-супресорів/кілерів (CD8+-лімфоцити) (таблиця).

Таблиця

**Вплив нуклеїнату на показники клітинного імунітету у хворих на ПІ (M±m)**

Показники	Норма	Групи хворих				P
		основна (n=47)		зіставлення (n=50)		
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
CD3+ %	69,6±1,5	59,24±1,2*	66,9±1,1	59,26±1,3*	60,12±1,0*	<0,05
абс.	1,27±0,04	0,99±0,04*	1,22±0,02	0,99±0,03*	0,99±0,02*	<0,05
CD4+ %	45,5±1,2	35,4±1,2*	44,8±1,4	35,8±1,1*	38,6±0,4*	<0,05
абс.	0,83±0,03	0,59±0,02*	0,82±0,03	0,59±0,01*	0,64±0,02*	<0,05
CD8+ %	22,5±0,8	20,9±0,5	22,3±0,7	20,6±0,7	21,7±0,5	>0,05
абс.	0,35±0,01	0,41±0,02	0,34±0,02	0,36±0,03	0,35±0,01	>0,05
CD4/CD8	2,02±0,05	1,69±0,02*	2,0±0,02	1,74±0,01*	1,78±0,02*	<0,05
CD22+ %	21,6±0,6	21,7±0,8	21,9±0,5	21,6±0,5	21,8±0,4	>0,05
абс.	0,36±0,02	0,40±0,02	0,36±0,01	0,36±0,02	0,36±0,02	>0,05

**Примітка:** \* - достовірність різниці між нормою і показником в групі при P<0,05; стовпчик P - достовірність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення після лікування.

Такий дисбаланс основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів у більшості обстежених пацієнтів призводив до зниження значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 в середньому до 1,71±0,06 (при нормі 2,02±0,05; P<0,05). Рівень В-лімфоцитів (CD22+) у обстежених хворих практично не змінювався.

Застосування методу "імунологічного компасу" дозволило зробити висновок, що у 7 (7,2%) пацієнтів з ПІ під час рецидиву зміни імунних показників характеризувалися розвитком вираженої Т-лімфопенії, дисбалансом основних субпопуляцій Т-клітин із значним зниженням відносної кількості Т-супресорів, внаслідок чого імунорегуляторний індекс підвищувався, складаючи в середньому 2,3±0,08 (P<0,05). Такі зміни імунорам були переважно характерні для хворих на ПІ з супутніми проявами лікарської або харчової алергії.

У більшості пацієнтів (90 - 92,8%) формувалася вторинна імунологічна недостатність за відносним супресорним варіантом, при

якій більш значно був знижений рівень Т-хелперів/супресорів, як правило, на фоні помірної Т-лімфопенії. Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 при цьому мав чітко виражену тенденцію до зниження та складав в середньому 1,47±0,03 при нормі 2,02±0,05 (P<0,05).

Повторне імунологічне обстеження, що було здійснене нами в динаміці спостереження в основній групі та групі зіставлення, показало, що значних зсувів вивчені імунологічні показники не були у переважній більшості хворих основної групи, які отримували нуклеїнат. Включення нуклеїнату до комплексу лікування ПІ у цих хворих сприяло відновленню або суттєвому покращенню імунних показників, що проявлялося зниженням рівня Т-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій, внаслідок чого імунорегуляторний індекс мав тенденцію до відновлення майже у всіх пацієнтів основної групи (таблиця). Так у 44 (93,6%) пацієнтів основної групи на момент закінчення лікування рівень CD3+ -лімфоцитів становив 66,9±1,1%, що достовірно не відрізнялось від показників норми (P>0,05). Відмічалось також зростання кількості Т-хелперів/індукторів (в середньому в 1,3 рази відносно вихідного рівня), на момент закінчення лікування рівень CD4+-клітин був в межах норми для відповідного показника (44,8±1,4%; P>0,05). Позитивний вплив нуклеїнату на вивчені показники характеризувався також тенденцією к підвищенню рівня Т-супресорів практично у всіх пацієток основної групи. Це обумовлювало зростання значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 як відображення співвідношення хелперної та супресорної субпопуляцій лімфоцитів. Середнє значення даного індексу на момент закінчення лікування було в межах 2,0±0,02, що достовірно не відрізнялось від норми (P>0,05).

У решти 3 (6,4%) пацієнтів основної групи на час закінчення лікування не відмічено виразної динаміки вивчених імунних показників. Однак, під час динамічного обстеження (через 2-3 місяці) у всіх них було зареєстровано подальше покращення показників клітинного імунітету, що документувалося збільшенням рівня загальної популяції лімфоцитів та Т-супресорів/кілерів до нижньої межі норми (P>0,05). У хворих групи зіставлення тенденція до нормалізації вивчених імунологічних показників була менше вираженою і тому не відмічено суттєвого

їх покращення, отже у цих пацієнтів зберігалися лабораторні ознаки помірно вираженого імунодефіцитного стану.

Отримані результати дозволяють вважати, що включення нуклеїнату до комплексу лікування хворих на ГВІ є патогенетично обґрунтованим, бо це чинить імунокоригуючу дію, а саме сприяє нормалізації показників клітинного імунітету.

### Висновки

1. У обстежених хворих клінічна маніфестація ПІ характеризується місцевими симптоми хвороби, а саме характерним герпетичним висипом на шкірі обличчя або статевих органів (в залежності від клінічної форми хвороби); суб'єктивними відчуттями (локальні печія, свербіж, хворобливість), а також загальними симптоми запалення (субфебрилітет, головний біль, нездужання).

2. У 92,8% обстежених пацієнтів загострення ПІ виникало на тлі вторинної імунологічної недостатності за відносним супресорним варіантом, при якій більш значно був знижений рівень Т-хелперів/супресорів, як правило, на фоні помірної Т-лімфопенії. У 7,2% хворих з числа обстежених мала місце вторинна імунологічна недостатність за гіпосупресорним варіантом; при цьому відмічалось переважно низьке число CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів на тлі значної загальної Т-лімфопенії.

3. Включення сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату до комплексу лікування хворих на ПІ сприяло відновленню або суттєвому покращенню імуних показників, що проявлялось ліквідацією Т-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій, внаслідок чого імунорегуляторний індекс мав чітко виражену тенденцію до відновлення у 93,6% хворих цієї групи.

4. Вищенаведене дозволяє вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання нуклеїнату в комплексній терапії хворих на ПІ.

### Література

1. Андріюг Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнату / Л.В. Андріюг // *Здоров'я України*. - 2007. - № 17 (174). - С. 54-55.
2. Дранник Г.М. TORCH-інфекції: герпес / Г.М. Дранник // *Клінічна імунол., алергол., інфектол.* - 2006. - № 1 (02). - С. 68-72.

3. Дубинська Г.М. Аналіз здоров'я людей, інфікованих вірусом простого герпесу / Дубинська Г.М., Ізюмська О.М., Грінченко Н.В. // *Інфекційні хвороби*. - 2005. - № 2. - С. 31-33.

4. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.

5. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. - М.: Спец. лит, 2006. - 304 с.

6. Марков И.С. Диагностика и лечение герпетических инфекций и токсоплазмоза / И.С. Марков. - Київ: Артек, 2002. - С. 22-42.

7. Нуклеїнат: інструкція для медичного застосування / затверджена 17.08.07 р. Наказом МОЗ України № 483.

8. Посібник з хіміотерапії вірусних інфекцій: навчально-методичний посібник для лікарів / за ред. І.В. Дзюблик. - Київ, 2004. - 176 с.

9. Фролов В.М. Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин // *Имунологія та алергологія*. - 2009. - № 2-3. - С. 138-141.

10. Фролов В.М. Ефективність нуклеїнату при імунокорекції вітряної віспи / В.М. Фролов, І.В. Лоскутова // *Український медичний альманах*. - 2008. - Т. 11, № 4. - С. 170-174.

11. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // *Лабораторное дело*. - 1989. - № 6. - С. 71 - 72.

12. Фролов В.М. Использование "иммунологического компаса" для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // *Клинич. лаборат. диагностика*. - 1994. - № 1. - С. 10-13.

13. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд., доп.]. - СПб.: ВМедА, 2005. - 292 с.

14. Schmid-Wendtner M.H. Penciclovir cream-improved topical treatment for herpes simplex infections / M.H. Schmid-Wendtner, H.C. Korting // *Skin Pharmacol. Physiol.* - 2004. - № 7 (5). - P. 214-218.

15. Spruance S.L. Treatment of Herpes Simplex Labials / S.L. Spruance, J.D. Kriesel // *The J. of the IHMF "Herpes"*. - 2002. - Vol. 9, № 3. - P. 64 -69.

16. Unexpected high prevalence of herpes simplex virus (HSV) type 2 seropositivity and HSV genital shedding in pregnant women

living in an East Paris suburban area / J. Legoff, E. Sausseureau, M.C. Boulanger [et al.] // *Int. J. STD AIDS*. - 2007. - № 18 (9). - P. 593-595.

17. Use of acyclovir for suppression of human immunodeficiency virus infection is not associated with genotypic evidence of herpes simplex virus type 2 resistance to acyclovir: analysis of specimens from three phase III trials / D. Watson-Jones, A. Wald, C. Celum [et al.] // *J. Clin Microbiol.* - 2010. -- № 48(10). - P. 3496-503.

#### Резюме

**Черкасова В.С.** Корекція порушень клітинного імунітету у хворих на герпетичну інфекцію за допомогою сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату.

У більшості обстежених хворих на герпетичну інфекцію (ГІ) виявлено вторинну імунологічну недостатність за відносним супресорним варіантом зі значним знижень рівня Т-хелперів/супресорів на тлі помірної Т-лімфопенії. Використання в лікуванні хворих на ГІ імуномодулятора нуклеїнату забезпечує ліквідацію Т-лімфопенії, нормалізацію співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів (хелперно-супресорного коефіцієнту), що свідчить про ліквідацію вторинного імунодефіциту.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, клітинний імунітет, нуклеїнат.

#### Резюме

**Черкасова В.С.** Коррекция нарушений клеточного иммунитета у больных герпетической инфекцией при помощи современного иммуноактивного препарата нуклеината.

У большинства обследованных больных герпетической инфекцией (ГИ) выявлена вторичная иммунологическая недостаточность по отношению супрессорному варианту со значительным снижением уровня Т-хелперов/супрессоров на фоне умеренной Т-лимфопении. Использование в лечении больных ГИ иммуномодулятора нуклеината обеспечивает ликвидацию Т-лимфопении, нормализацию соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов (хелперно-супрессорного коэффициента), что свидетельствует о ликвидации вторичного иммунодефицита.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, клеточный иммунитет, нуклеинат.

#### Summary

**Chercasova V.** Correction of violations of cellular immunity of the patients with herpetic infection with modern immunoactive preparation nucleinas.

At most inspected patients with herpetic infection (HI) the secondary immunological insufficiency is exposed on in relation to suppressive to the variant with considerable declines of the T-helper/suppressor level on a background moderate T-lymphopenia. The use in medical treatment of patients of HI immunomodulator of nucleinas provides the T-lymphopenia liquidation, normalization subpopulation of T-lymphocytes (helper-suppressor coefficient), that testifies to liquidation of secondary immunological deficit.

**Key words:** herpetic infection, cellular immunity, nucleinas.

**Рецензент:** д. мед. н., проф. І. В. Лоскутова

д. мед. н., проф. В. В. Сіроко

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ