

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ ІМУПРЕТУ В МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ ГЕНІТАЛЬНИЙ ГЕРПЕС

В.С. Черкасова, О.В. Бондарева
Луганський державний медичний університет

Вступ

Лікування хворих на рецидивуючий генітальний герпес (РГГ) представляє певні труднощі як через відсутність чіткого розуміння окремих механізмів захворювання, часто рецидивуючого його перебігу, так і у зв'язку з відсутністю високоефективних і доступних протигерпетичних хіміопрепаратів в мережі практичної охорони здоров'я [1]. Відкриті за допомогою методів молекулярної біології механізми реплікації вірусу простого герпесу (ВПГ), а також вивчення взаємодії герпесвірусів із чутливими клітинами дозволили за останні 30 років створити цілий ряд ефективних хіміотерапевтичних засобів, що володіють протигерпетичною активністю [10]. Клінічний досвід їх застосування показав, що швидко й ефективно купіруючи гострі прояви герпетичної інфекції (ГІ), протигерпетичні засоби не запобігають повторному рецидивуванню хронічної ГІ, а у ряді випадків навіть не знижують частоту рецидивів [3]. Враховуючи, що при герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях з тривалою персистенцією вірусу, розвиваються імунодефіцитні стани, обумовлені недостатністю різних ланок імунної системи, для підвищення ефективності лікування, що проводиться, в схеми терапії необхідно включати імунобіологічні препарати, що сприяють корекції імунологічного статусу хворого, а також патогенетичні засоби, що полегшують стан пацієнта і підвищують ефективність застосування хіміопрепаратів [1, 2].

Проте навіть при застосуванні сучасних схем комплексної терапії гострих проявів генітального герпесу (ГГ) не завжди вдається уникнути повторного рецидивування захворювання.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

а у ряді випадків добитися нормалізації імунологічних показників у хворих з цією недугою. У зв'язку з цим необхідно продовжувати лікування в міжрецидивний період з метою закріплення одержаного терапевтичного ефекту та корекції залишкових імунологічних порушень [10].

Нашу увагу привернув комбінований фітозасіб імупрет. За даними літератури, рослинні компоненти, які входять до складу імупрету, оказують протизапальну дію, крім того, препарату притаманні імуностимулююча та противірусна дії, що робить його привабливим для застосування при лікуванні запальних захворювань як вірусного, так і бактеріального генезу [8]. Вивчення деякими авторами механізмів фармакологічної дії комбінованого фітозасобу імупрету дозволило встановити, що під впливом цього препарату активується фагоцитарні механізми імунної реактивності - як з боку нейтрофілоцитів, так і макрофагально/моноцитарної ланки імунної відповіді, посилюється продукція факторів природної антиінфекційної резистентності, зокрема лізоциму клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, оптимізується синтез протизапальних (IL-1 β , ФНП α) та протизапальних (IL-10) цитокінів, активується система природних кілерів (NK-клітин) [6]. Ми припустили, що ці механізми позитивного впливу імупрету на стан клітинної ланки імунітету дозволять суттєво зменшити прояви імунодефіцитного стану, який є дуже характерним для РГГ [3] та в цілому прискорити відновлення імунологічного гомеостазу організму жінок, які страждають на це захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Імунomodуючі ефекти лікарських рослин і лікувальних препаратів рослинного походження" (№ держреєстрації 0108U009464).

Метою нашого дослідження стало вивчення ефективності імупрету в медичній реабілітації жінок із РГГ.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети дослідження нами було обстежено 2 групи жінок віком від 18 до 40 років із РГГ, з яких основна група - 47 жінок та група зіставлення - 45 жінок. Обидві групи

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

були рандомізовані за віком хворих, тривалістю захворювання, його важкістю та частотою рецидивів протягом останнього року. Діагноз РГГ встановлювався на основі сукупності анамнестичних, епідеміологічних, клініко-лабораторних досліджень з використанням імуноферментного аналізу сироватки крові для визначення титру специфічних антитіл до ВПГ I та II типів та полімеразної ланцюгової реакції слизу цервікального каналу для визначення вірусної ДНК до ВПГ.

Всім пацієнткам після проведення лікування чергового рецидиву ГГ та досягнення клінічної ремісії захворювання на тлі нестійкої лабораторної ремісії, призначався курс медичної реабілітації, який включав введення ентеросорбенту - полісорбу в середньотерапевтичних дозах (по 200 мл 1-2% розчину 3 рази на добу) протягом 10-15 діб поспіль, аевіту всередину по 1 капсулі (0,2 г) 3 рази на добу протягом 20-30 діб поспіль. Жінки основної групи додатково отримували імупрет по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 30 діб поспіль.

У всіх обстежених хворих жінок, що підлягали проведенню медичної реабілітації, в обох групах вивчали динаміку клінічних та деяких лабораторних показників в міжрецидивний період захворювання, у фазі нестійкої клінічної ремісії або помірною загострення ГГ. Із лабораторних показників ми визначали вміст 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 "МедБиоСпектр" (РФ - Москва) [7]. 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). Крім того, нам вважалося доцільним вивчити рівень секреторного імуноглобуліну А (sIgA) у вагінальному вмісті, за рівнем якого можна оцінювати стан місцевого імунітету. Рівень sIgA в вагінальному вмісті визначали методом радіальної імунодифузії в агарі за Мансіні е.а. [9] з використанням стандартних моноспецифічних антисироваток.

Як нормальні величини вивчених імунологічних показників використовували дані, котрі були одержані при обстеженні клінічно здорових жінок репродуктивного віку без будь-якої інфекції статевої сфери, які постійно мешкають у Луганській області. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo, за допомогою одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica) [5], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [4].

Отримані результати та їх обговорення

Всі обстежені жінки мали герпетологічний анамнез, характерним було те, що у кожної 3 і пацієнтки мали місце клінічні прояви лабіального герпесу з дитячого віку, а прояви ГГ з'явилися після 18-20 років. Середня тривалість захворювання на ГГ у обстежених пацієнток склала $3,7 \pm 2,3$ роки. Основними провокуючими чинниками виникнення рецидивів РГГ були перехідні погодні умови в осінньо-весняний період - у 44 (47,8%) жінок та стресові ситуації (в т.ч. післяабортні та післяпологові стани) - у 48 (52,2%). При гінекологічному обстеженні, до початку проведення медичної реабілітації, в обох групах відмічалася однотипова місцева клінічна симптоматика, а саме слизові або слизово-серозні рясні виділення з піхви, прояви цервіциту - набряк та гіперемія шийки матки, наявність ерозій шийки матки запального характеру.

В результаті проведених клінічних спостережень було встановлено, що у жінок основної групи, в комплексі медичної реабілітації яких застосовувався імупрет, нормалізація клінічного стану хворих жінок наставала швидше, відмічалася скорочення числа та тяжкості перебігу рецидивів захворювання у порівнянні з хворими групи зіставлення. Дійсно, при гінекологічному обстеженні встановлено, що у жінок основної групи прояви цервіциту зникали на $8,1 \pm 0,2$ доби раніше ($P < 0,05$), нормалізація вагінальної секреції відбувалася на $5,3 \pm 0,25$ доби раніше ($P < 0,05$). Покращення кольпоскопічної картини, при ерозіях шийки матки запальної етіології, на момент закінчен-

ня лікування мали 22 (46,8%) пацієнтки основної групи, тоді як в групі зіставлення позитивна кольпоскопічна динаміка відмічена лише у 3 жінок (6,7%), тобто в 7,3 разів рідше ($P < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив імупрету на клінічні показники при медичній реабілітації жінок з РГГ (M±m)

Клінічні показники	Групи обстежених хворих		P
	основна (n=47)	зіставлення (n=45)	
тривалість збереження (дів)			
- рясні вагінальні виділення	5,5±0,3	10,8±0,4	<0,05
- прояви цервіциту	6,8±0,25	14,9±0,3	<0,05
тривалість перебігу чергового рецидиву ГГ	4,3±0,2	7,5±0,25	<0,05
кількість жінок, що мали покращення кольпоскопічної картини, абс./%	22/46,8	3/6,7	<0,05
кількість жінок з досягнутою ремісією, що зберігалася протягом 6 міс. спостереження, абс./%	47/100	29/64,4	<0,05
кількість жінок з ремісією, яка зберігалася протягом 1 року диспансеризації, абс./%	44/93,6	20/44,4	<0,05

У групі жінок з РГГ, що в комплексі медичної реабілітації отримували імупрет, протягом перших 6 місяців спостереження спостерігалася стійка клінічна ремісія у всіх 47 хворих жінок цієї групи (100%), тоді як серед хворих групи зіставлення лише у 29 (64,4%) обстежених. При терміні диспансерного спостереження протягом 1 року в основній групі хворих жінок з РГГ було 3 (6,2%) випадки рецидиву ГГ, а в групі зіставлення - 25 (55,6%), тобто в 8,3 разів більше ($P < 0,05$). Показово, що у жінок групи зіставлення при виникненні рецидивів їх тяжкість та тривалість перебігу були такими ж самими, що й до проведення заходів реабілітації, тоді як у жінок основної групи, тривалість перебігу рецидиву ГГ, якщо він навіть виникав, та тяжкість клінічної симптоматики були значно меншими. Так, наприклад, тривалість перебігу рецидиву та період реепіталізації уражених ділянок у жінок основної групи при

черговому рецидиві склала усього $4,3 \pm 0,2$ доби, тоді як у групі зіставлення - $7,5 \pm 0,25$ доби ($P < 0,05$), тобто регрес клінічної симптоматики герпесу у хворих основної групи відбувався в середньому на $3,2 \pm 0,2$ доби скоріше, тобто в 1,7 рази ($P < 0,05$).

Було також вивчено вплив імупрету на динаміку деяких імунологічних показників при проведенні медичної реабілітації жінок із РГГ (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив імупрету на деякі імунологічні показники при медичній реабілітації жінок з РГГ (M±m)

Показник	Основна група (n=47)		Група зіставлення (n=45)		P
	до реабілітації	після реабілітації	до реабілітації	після реабілітації	
CD3+, %	59,24±1,2	66,9±1,1*	59,26±1,3	60,12±1,0	<0,05
норма	(69,6±1,6)%				
CD4+, %	35,4±1,2	44,8±1,4*	35,8±1,1	38,6±0,4	<0,05
норма	(45,5±1,2)%				
CD8+, %	20,9±0,5	22,3±0,7	20,6±0,7	21,7±0,5	>0,05
норма	(22,5±1,0)%				
CD4/CD8	1,69±0,02	2,0±0,02*	1,74±0,01	1,78±0,02	<0,05
норма	2,02±0,05				
slgA, г/л	0,63±0,07	1,23±0,05*	0,63±0,05	0,85±0,02	<0,05
норма	1,21±0,08				

Примітка: достовірність між показником до і після медичної реабілітації в кожній групі при $P < 0,05$ - *; P - достовірність відмінності між показником після медичної реабілітації в основній і групі зіставлення.

До початку медичної реабілітації в обох групах були однотипові зсуви імунологічних показників, які характеризувалися Т-лімфопенією (зниженням загальної кількості CD3+-лімфоцитів), зменшенням кількості CD4+-клітин та зниженням коефіцієнту CD4/CD8 та зниженням концентрації slgA у вагінальному вмісті (табл. 2).

Поряд з позитивним впливом на клінічні показники у пацієнток основної групи відмічена чітко виражена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. При цьому відмічалася чітко виражена тенденція до зниження рівня Т лімфопенії (зро-

стання числа клітин з фенотипом CD3+ від $59,24 \pm 1,2\%$ до $66,9 \pm 1,1\%$; $P < 0,05$), збільшення кількості CD4+ та CD8+ при вихідно зниженому їх рівні, в результаті чого імунорегуляторний індекс CD4/CD8 мав тенденцію до нормалізації у 38 (80,9%) жінок основної групи, тоді як в групі зіставлення - лише у 24 (53,3%). В основній групі мала місце також чітка тенденція до відновлення рівня sIgA в вагінальному вмісті, з $0,63 \pm 0,07$ г/л до $1,23 \pm 0,05$ г/л ($P < 0,05$). Отже, встановлено позитивний вплив медичної реабілітації жінок з РГГ із застосуванням імупрету на вивчені імунологічні показники, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість призначення даного препарату.

У групі зіставлення позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою. Тому у більшості хворих жінок цієї групи зберігалася Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+), та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Була достовірно знижена концентрація sIgA в вагінальному вмісті, що свідчило про порушення імунорезистентності та місцевого імунітету, що в подальшому корелювало з розвитком рецидивів ГГ.

Таким чином, використання імупрету в медичній реабілітації жінок при РГГ є клінічно ефективним та патогенетично обґрунтованим, оскільки сприяє нормалізації клінічних та імунологічних показників. Використання імупрету не викликає ніяких небажаних побічних ефектів, добре переноситься хворими. Клінічний досвід показав, що використання препарату не має протипоказань, він добре переноситься та не викликає ніяких побічних ефектів, у тому числі і алергічних реакцій, тому може бути рекомендований для поширеного використання.

Висновки

1. Клінічна картина залишкових явищ РГГ до початку медичної реабілітації характеризувалася наявністю слизових або слизово-серозних рясних виділень з піхви, набряку та гіперемією шийки матки, ерозіями шийки матки запального характеру.

2. У жінок, хворих на РГГ до початку медичної реабілітації відмічалися однотипові зсуви імунологічних показників з боку клітинного імунітету, які характеризувалися Т-лімфопенією

(зниженням загальної кількості CD3+-лімфоцитів в середньому в 1,18 рази), зменшенням кількості CD4+-клітин (в середньому в 1,28 рази) та зниженням коефіцієнту CD4/CD8 (в середньому в 1,17 рази).

3. До початку проведення реабілітації у жінок, хворих на РГГ, які були під наглядом, мали місце порушення з боку місцевого імунітету, що лабораторно документувалося зниженням концентрації sIgA у вагінальному вмісті (в середньому в 1,64 рази).

4. Включення сучасного комбінованого фітопрепарату імупрету до комплексу реабілітаційних заходів у жінок, хворих на РГГ, поряд з прискоренням досягнення клінічної ремісії захворювання сприяє позитивній динаміці вивчених імунологічних показників - кількість клітин з фенотипом CD3+ у відносному вирахованні підвищилася до $66,9 \pm 1,1\%$, кількість CD4+ - до $44,8 \pm 1,4\%$, CD8+ - до $22,3 \pm 0,7\%$, що відповідало нижньої межі норми; імунорегуляторний індекс CD4/CD8 дорівнював $2,0 \pm 0,02$, що вірогідно не відрізнялося від значень норми для даного показника. Рівень sIgA в вагінальному вмісті складав $1,23 \pm 0,05$ г/л, що також дорівнювало нормі. Отже, встановлено позитивний вплив медичної реабілітації жінок з РГГ із застосуванням імупрету на вивчені імунологічні показники, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість призначення даного препарату.

5. У групі зіставлення, хворі жінки якої отримували лише загальноприйняті засоби медичної реабілітації РГГ, позитивна динаміка вивчених імунологічних показників була суттєво меншою. Тому у більшості хворих жінок цієї групи зберігалася Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+), та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, була достовірно знижена концентрація sIgA в вагінальному вмісті, що свідчило про порушення імунорезистентності та місцевого імунітету, що в подальшому корелювало з розвитком рецидивів ГГ.

6. В подальших дослідженнях можна вважати доцільним проаналізувати вплив імупрету на показники клітинного та гуморального імунітету в комплексі лікування рецидиву ГГ у жінок.

Література

1. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика / Б.П. Богомолов. - М.: Ньюдиамед, 2007. - С. 31-39.
2. Дисбаланс программированной гибели CD4 и CD8-лимфоцитов при хронической вирусной инфекции / О. Е. Чечина, О. Б. Жукова, Н. В. Рязанцева [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2008. - № 2. - С. 38 - 41.
3. Иммунологические механизмы резистентности к курсовому межрецидивному лечению у пациентов с часто рецидивирующим герпесом / А. Д. Черноусов, Л. В. Пичугина, М. А. Гомберг [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней (Приложение "Герпес"). - 2006. - № 2. - С. 30 - 33.
4. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / Лапач С.Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. - К. : Морион, 2002. - 160 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. - К. : Морион, 2000. - 320 с.
6. Лікування хворих на грипозну інфекцію з використанням засобів народної та нетрадиційної медицини (огляд літератури та матеріали власних досліджень) / В.М. Князевич, Т.П. Гарник, М.П. Жданова [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. - 2009. - № 4. - С. 4-9.
7. 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.
8. Фролов В.М. Оценка эффективности фитотерапии вторичных иммунодефицитных состояний / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 4. - С. 164 - 167.
9. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion / G. Mancini, A. Carbonaza, J. Heremans // Immunochemistry. - 1965. - № 1. - P. 235 - 264.

10. 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.

Резюме

Черкасова В.С., Бондарева О.В. Имупрет в медицинской реабилитации женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом.

У женщин с рецидивирующим генитальным герпесом после проведения этиотропного лечения рецидива генитального герпеса с достижением клинической ремиссии заболевания сохраняются изменения как системного, так и местного иммунитета. Использование имупрета в комплексной медицинской реабилитации пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом обеспечивает ликвидацию Т-лимфопении, нормализацию соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов (хелперно-супрессорного коэффициента) и повышение уровня sIgA в вагинальном содержимом, что свидетельствует о ликвидации вторичного иммунодефицита.

Ключевые слова: рецидивирующей генитальный герпес, медицинская реабилитация, имупрет.

Резюме

Черкасова В.С., Бондарева О.В. Имупрет в медичній реабілітації жінок, хворих на рецидивуючий генітальний герпес.

У жінок, хворих на рецидивуючий генітальний герпес після проведення етіотропного лікування рецидиву генітальний герпесу із досягненням клінічної ремісії захворювання зберігаються зміни як системного, так і місцевого імунітету. Застосування імупрету в комплексній медичній реабілітації пацієнток з рецидивуючим генітальним герпесом забезпечує ліквідацію Т-лімфопенії, нормалізацію субпопуляцій Т-лімфоцитів (хелперно-супресорного коефіцієнту) та підвищення рівня sIgA в вагінальному вмісті, що свідчить про ліквідацію вторинного імунodefіциту.

Ключові слова: рецидивуючий генітальний герпес, медична реабілітація, імупрет

Summary

Chercasova V.S, Bondareva O.V. Imupret in the medical rehabilitation of women with recurrent genital herpes.

At women with recurrent genital herpes after the leadthrough of etiotropic treatment of relapse of genital herpes with achievement of clinical remission of disease the changes of both system and local immunity are saved. Use of imupret in in the complex medical rehabilitation of patients with recurrent genital herpes provides liquidation of T-lymphopenia, normalization of correlation of subpopulation of T-lymphocytes (helper-suppressor coefficient) and increase of level of sIgA content in vaginal. that testifies to liquidations of secondary immunological deficit.

Key words: recurrent genital herpes, medical rehabilitation, imupret.

Рецензент: д.мед.н., проф. П.Т.Лещинський