



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 30851

(13) U

(51) МПК (2006)
G01N 33/50МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОГО ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ СЛИЗОВОЇ
ОБОЛОНКИ РОТА І ГУБ

1

2

(21) u200713574

(22) 05.12.2007

(24) 11.03.2008

(72) РЕГУРЕЦЬКА РАЇСА АНАТОЛІЇВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Спосіб визначення тактики лікування рецидивного простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ, що включає дослідження імунного статусу та особливостей клінічного перебігу рецидивного простого герпесу, який **відрізняється** тим, що при дослідженні імунного статусу рецидивного простого герпесу додатково досліджують продукцію цитокінів клітинами Th1 (Тхелпери 1 типу) та Th2 (Тхелпери 2 типу); відображають значення у балах, після чого розраховують індекси спрямованої етіопатогенетичної терапії за формулами:

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

де а - значення по шкалі частоти рецидивів;

b - значення по шкалі їх тривалості;

с - значення по шкалі тривалості захворювання;

d - значення по шкалі схильності до наростання частоти рецидивів,

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

де і - значення по шкалі IFN-γ;

f - значення по шкалі TNF-α;

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

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

де n - значення по шкалі IL-10;

k - значення по шкалі IL-4;

t - значення по шкалі співвідношення функціональної активності CD4+/CD8+ лімфоцитів, і при значеннях $IEPT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ від 1,1 до 3 призначають імуномодуючу, від 3,1 до 8 - комбіновану (імуномодуючу і етіотропну) та вище 8 - імунозамісну терапію.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до стоматології і клінічної імунології, може використовуватися для покращення клінічної діагностики і результатів лікування рецидивного простого герпесу (РПГ) слизової оболонки порожнини рота (СОПР) і губ та призначена для вибору методу етіопатогенетичної терапії.

У наш час вірусами простого герпесу інфіковано 80-90% населення планети. У зв'язку з відсутністю в нашій країні обов'язкової реєстрації захворюваності герпетичною інфекцією істинна кількість хворих невідома. Вважають, що на території СНД різними формами герпетичної інфекції щорічно вражається декілька мільйонів чоловік і серед них переважають люди молодого віку. Віруси простого герпесу (ВГПР) викликають різноманітні ураження не тільки шкіри, губ і СОПР,

але й нервової системи: енцефаліти, менінгіти, мієліти, полінейропатії, що виступають часто, як ускладнення. Тобто герпетична інфекція при певних умовах має тенденцію до генералізації процесу [1].

В усьому світі невирішеною лишається проблема індивідуальної і популяційної профілактики цих захворювань, а універсальний і гарантований метод контролю за герпес-вірусними інфекціями поки ще не розроблений. Хіміотерапевтичні препарати, при всіх їх достоїнствах не гарантують 100% ефект при герпетичній інфекції будь-якої локалізації, не перешкоджають рецидивам латентної інфекції і розвитку нових герпес-вірусних інфекцій [2].

При аналізі імунограм хворих рецидивним простим герпесом в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання, були виявлені

(13) U

(11) 30851

(19) UA

досить неоднорідні зміни показників, які часто мали протилежний характер при схожій клінічній картині. Це спонукало до розробки індексу терапевтичної тактики (ІТТ) та індексу етіопатогенетичної терапії (ІЕПТ), так як існуючі методи оцінки імунологічних порушень системного імунітету дають можливість оцінити пригнічення чи активність окремих показників, але не дозволяють цілеспрямовано призначати лікування.

Так, найбільш близьким до запропонованого технічного рішення, обраний як найближчий аналог, є спосіб індексної оцінки клінічної тактики та вибору методу лікування в дерматологічній практиці, згідно з яким досліджують імунний статус та особливості клінічного перебігу захворювання шкіри [3]. Індеси розраховуються при сумарній кількості балів, тривалість ремісії не прогнозується.

Спосіб враховує лише сукупний вплив імунологічних порушень і не дає можливості спрогнозувати тривалість ремісії, а значить і строків диспансерного спостереження.

Корисна модель, що заявляється, вирішує задачу отримання більш повної та інформативної оцінки імунологічних порушень та клінічної діагностики РПГ СОПР і губ.

Технічний результат, що досягається при вирішенні задачі, полягає в можливості прогнозу тривалості ремісії та строків диспансерного спостереження, призначенні спрямованої етіопатогенетичної терапії та підвищенні ефективності лікування.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, що включає дослідження та особливостей клінічного перебігу рецидивного простого герпесу згідно корисної моделі при дослідженні імунологічного статусу рецидивного простого герпесу додатково досліджують продукцію цитокінів клітинами Th1 (Т хелпери 1 типу) та Th2 (Т хелпери 2 типу), відображають значення у балах і розраховують індекси спрямованої етіопатогенетичної терапії за формулами:

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

де а - значення по шкалі частоти рецидивів;

б - значення по шкалі їх тривалості;

с - значення по шкалі тривалості захворювання;

д - значення по шкалі схильності до наростання частоти рецидивів,

$$ІЕПТ_{Th1} = \frac{\left[ІТТ + \sqrt{i^2 + f^2} \right] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

де і - значення по шкалі IFN-γ;

f - значення по шкалі TNF-α;

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

$$ІЕПТ_{Th2} = \frac{\left[ІТТ + \sqrt{n^2 + k^2} \right] \cdot (1-t) + 1}{2},$$

де n - значення по шкалі IL-10;

k - значення по шкалі IL-4;

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

і при значеннях ІЕПТ_{Th1} і ІЕПТ_{Th2} від 1,1 до 3 призначають імуномодуючу, від 3,1 до 8 - комбіновану (імуномодуючу і етіотропну) та вище 8 - імунозамісну терапію.

Переваги способу, що заявляється: дозволяє визначити характер імунологічних порушень в динаміці, призначити спрямоване лікування та прогнозувати подальший перебіг захворювання (тривалість ремісії), постійно контролювати загальний стан, адекватність призначеного лікування та його ефективність.

Спосіб здійснюється таким чином:

Для вибору оптимального підходу до методу лікування нами були модифіковані клінічний індекс терапевтичної тактики та клініко-імунологічний індекс етіопатогенетичної терапії (ІТТ та ІЕПТ).

ІТТ (індекс терапевтичної тактики) - індекс оцінює клінічні складові захворювання та дозволяє розробити підхід до ведення хворого рецидивним простим герпесом. При цьому можливо зосередитись тільки на лікуванні кожного конкретного рецидиву або системного лікування з метою профілактики наступних загострень.

Індекс розраховують за формулою:

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

де: а - значення по шкалі частоти рецидивів;

б - значення по шкалі їх тривалості;

с - значення по шкалі тривалості захворювання;

д - значення по шкалі схильності до наростання частоти рецидивів.

Далі представлені шкали для розрахунку даного індексу.

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 а	2	3	4

Шкала тривалості рецидивів простого герпесу СОПР і губ

Тривалість рецидиву	до 7 днів	7-14 днів	понад 14 днів
значення б	1	2	3

Шкала загальної тривалості захворювання

Тривалість захворювання	до 5 років	5-10 років	Понад 5 років
значення с	1	2	3

Шкала схильності до зростання частоти рецидивів ПГерпесу слизової рота і губ

Схильність до зростання частоти рецидивів	Є схильність	Немає схильності
значення d	2	1

Отримані в результаті розрахунку індексу значення відповідають адекватному об'єму лікування хворого рецидивним простим герпесом слизової рота і губ (табл. 4.1.2).

Відповідність значень ІТТ і тактики лікування

Значення ІТТ	Тактика лікування хворого
0,5-1,5	Лікування кожного окремого рецидиву
1,6-2,0	Погранична ситуація, ц визначення ІЕПТ
від 2,1 і вище	Етіотропна і імунна терапія

Досліджувані клінічні показники та індекси прямо пов'язані зі ступенем повноцінності функціонування системи імунітету. Тому, якщо ІТТ 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 500мг 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 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)

$$ІЕПТ_{Th1} = \frac{ІТТ + \sqrt{i^2 + f^2}}{2} \cdot (1-t) + 1$$

$$ІЕПТ_{Th2} = \frac{ІТТ + \sqrt{n^2 + k^2}}{2} \cdot (1-t) + 1$$

де i - значення по шкалі IFN-γ;

f - значення по шкалі TNF-α;

n - значення по шкалі IL-10;

k - значення по шкалі IL-4;

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

Шкала значень IFN-γ

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

Шкала значень TNF-α

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

Шкала значень IL-4

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

Шкала значень IL-10

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

Шкала індексу співвідношення функціональної активності CD4+/CD8+ лімфоцитів

Значення індексу співвідношення	<<1	<1	=1
Значення шкали t	-2	-1	0

Значення індексу та відповідне спрямування лікування склали певний алгоритм (табл.4.1.3).

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

Значення		Спрямованість терапії
ІЕПТ _{Th1}	ІЕПТ _{Th2}	
від 1,1 до 2,0	Від 0,5 до 1,0	Імуномодуюча терапія
від 2,1 до 3,0	від 1,1 до 3,0	Імуномодуюча терапія
від 2,1 до 3,0	від 3,1 до 4,0	Етіотропна терапія (сп
від 3,1 до 4,0	від 4,1 до 5,0	Етіотропна терапія інтерферону I рівень)
від 3,1 до 4,0	від 5,1 до 8,0	Етіотропна терапія імуномодулятори (інду
від 4,1 і більше	від 8,1 і більше	Імунозамісна терапія (

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 підходи

до методу лікування спостерігався значний клінічний ефект у всіх хворих, чого не спроможні були досягти при призначенні лікування без врахування імунологічних особливостей захворювання.

Оскільки хворі рецидивним простим герпесом слизової рота, губ і щелепно-лицевої ділянки потребують постійного диспансерного спостереження та для розробки спеціальної карти диспансерного хворого, ми спробували спрогнозувати тривалість ремісії після проведеного лікування.

Формули $IEPT_{1a}$ і $IEPT_{1b}$ та $IEPT_{na}$ і $IEPT_{nb}$ 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

Індекси ITT та $IEITT_{Th1}$ і $IEPT_{Th2}$ відображають індивідуальні особливості порушень імунної відповіді та дають можливість диференційованого вибору методу лікування в кожному конкретному випадку. Відповідно підвищується клінічна ефективність лікування хворих рецидивним простим герпесом.

На базі стоматологічної клініки НМУ запропонованим способом було обстежено 105 хворих, контрольну групу склали 30 осіб. Даний спосіб зарекомендував себе, як досить точний для визначення порушень в імунній системі і призначення лікування хворим рецидивним простим герпесом слизової рота і губ і може бути рекомендованим для впровадження у практичну медицину.

Використана література:

1. Баринский И.О., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес: этиология, патогенез, лечение. -М.: 1986. - 272с
2. Дуров В.М. Рецидивирующий герпес губ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Калинин, 1987, 16с.
3. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). Москва «Медпресс», 2002, 160с.