



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **33197** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 35/14**  
**A61K 31/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ ГЕНІТАЛЬНИЙ ГЕРПЕС З НАЯВНІСТЮ СУПУТНИХ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ ШИЙКИ МАТКИ**

1

(21) u200802104

(22) 19.02.2008

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) ЧЕРКАСОВА ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА, UA, СІМ-РОК ВАСИЛЬ ВАСИЛЬОВИЧ, UA, ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA

(73) ЧЕРКАСОВА ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА, UA, СІМ-РОК ВАСИЛЬ ВАСИЛЬОВИЧ, UA, ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA

(57) 1. Спосіб лікування жінок, хворих на рецидивуючий генітальний герпес з наявністю супутніх запальних хвороб шийки матки, що включає введення протівірусного препарату, зокрема ацикловіру та біфолоаку, у середньотерапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що додатково хворим

2

вводять імуноактивний препарат поліоксидоній (ПО).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ПО вводять внутрішньом'язово у вигляді ін'єкцій та ректально у вигляді супозиторіїв.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що ПО вводять по 6мг внутрішньом'язово 1 раз на добу через день, усього здійснюють 10-12 ін'єкцій препарату (60-72мг препарату).

4. Спосіб за пп. 1, 2, 3, який **відрізняється** тим, що ПО призначають також ректально у вигляді супозиторіїв, по 6 мг активної речовини в кожному, 1 раз на добу на ніч, протягом 5 діб поспіль (30мг препарату).

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до гінекології. Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням у сучасних умовах захворюваності на рецидивуючий генітальний герпес (РГГ) з наявністю супутніх запальних хвороб шийки матки (ЗХШМ), до яких за МКХ-10 (N-72) відносять цервіцит, ендоцервіцит та екзоцервіцит (з наявністю ерозії чи ектропіону або без них), та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування цієї поєднаної патології.

Існує спосіб лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, шляхом введення хіміопрепаратів, зокрема, ациклічних аналогів нуклеозидів (ацикловір та його похідні) [Європейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. - М.: Медицинская литература. - 2003. - 163с.]. Однак у багатьох випадках даний спосіб не завжди ефективний при лікуванні РГГ та супутніми ЗХШМ, оскільки він не забезпечує досягнення стійкої ремісії патологічного процесу; у таких випадках залишаються суттєві розлади з боку імунологічного та метаболічного гомеостазу, що в клінічному плані проявляється виникненням в подальшому рецидивів захворювання. Крім того, цей спосіб практично не впливає

позитивно на стан шийки матки у цього контингенту хворих та на мікробіоценоз піхви.

Існує також спосіб лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, при якому, після проведення курсу лікування хіміопрепаратами (ацикловір та його похідні) з метою усунення патологічного процесу на шийці матки додатково призначається її хімічна коагуляція препаратом солковагіном [Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова - М.: Литтерра, - 2006. - 1151с.]. Однак, цей спосіб також недостатньо ефективний, тому що у більш ніж половини хворих жінок після завершення лікування зберігаються порушення імунітету по типу вторинного імунодефіциту, що у клінічному плані сприяє подальшому прогресуванню патологічного процесу та виникненню рецидивів хвороби. Цей спосіб не забезпечує також повної регенерації епітелію шийки матки та в 50% випадків в подальшому спостерігається повторний розвиток ЗХШМ та тлі дисбіотичних змін у піхві. Окрім того, існують певні клінічні протипоказання для проведення цієї маніпуляції, що обмежує її використання в практиці.

(13) **U**

(11) **33197**

(19) **UA**

Тому був запропонований спосіб лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, при якому додатково до противірусних препаратів з метою нормалізації мікробіоценозу піхви пропонується введення препаратів з живих біфідо- та лактобактерій, зокрема біфолак [Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Диагностика и лечение экзо- и эндоцервицита // В кн.: Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕДпресс, 2000. - С. 201-203]. Даний спосіб найбільш ефективний з існуючих, тому обраний нами в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих жінок, особливо з наявністю в якості ЗХШМ ерозій шийки матки запального генезу, після проведеного лікування все ж таки, зберігаються порушення з боку імунної системи, особливо з боку місцевого імунітету слизової оболонки (СО) урогенітального тракту, що сприяє розвитку рецидивів захворювання в подальшому. Крім того, у частини хворих зберігаються патологічні зміни епітелію шийки матки, що потребує проведення подальшої терапії ЗХШМ.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, прискорення терміну досягнення повноцінної ремісії та зменшення ймовірності розвитку в подальшому рецидивів герпесу та проявів ЗХШМ. Ця задача досягається шляхом додаткового введення жінкам, хворим на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, поряд з противірусними препаратами та біфолак, сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію (ПО).

Відомо, що ПО - це імуноактивний препарат нового покоління, який являє собою високомолекулярну фізіологічно активну сполуку та володіє вираженою імуотропною активністю. Вважають, що ПО виявляє позитивний вплив практично на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи пониженні і знижуючи підвищені показники імунітету, тобто являється справжнім імуномодулятором. При цьому мішенями для фармакологічної дії ПО переважно є клітини фагоцитарної системи та природні кілери (NK-клітини). Крім імуномодулюючого ефекту, ПО характеризується також наявністю детоксикуючої, антиоксидантної та мембрано-стабілізуючої активності [дивись, наприклад, джерело: Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Высочин Е.В. Полиоксидоний - иммуномодулирующий препарат нового поколения // Український медичний альманах. - 2007. - Т.10, №2. - С.195-201].

Наша пропозиція щодо додаткового включення ПО в комплекс лікування жінок, хворих на РГГ, з наявністю супутніх ЗХШМ, базується на вперше встановленні нами в експериментальних умовах, а потім підтвердженій в клініці закономірності, яка полягає в сумарній та взаємному потенціюванні фармакологічної дії біфолак та ПО при їх спільному введенні в плані нормалізації показників імунологічного гомеостазу, особливо місцевого імунітету СО урогенітального тракту, відновлення мікрофлори піхви, що, як відомо, є одним із провідних напрямків в лікуванні ЗХШМ будь якої етіології, а також суттєвому підвищенню природної антиінфе-

кційної резистентності організму. У зв'язку з цим використання даної комбінації препаратів запобігає активації вірусів простого герпесу (ВПГ) при наявності хронічної рецидивуючої інфекції, а в клінічному плані сприяє досягненню тривалої повноцінної ремісії захворювання без будь яких проявів ЗХШМ. Раніше ПО при лікуванні жінок, хворих на РГГ з наявністю супутньої ЗХШМ, не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Після встановлення діагнозу РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, хворим жінкам призначається противірусна терапія (ацикловір - по 200мг 5 разів на день протягом 5 днів поспіль перорально) та біфолак (по 1 супозиторію інтравагінально на ніч, протягом 10 днів), тобто ці препарати вводять у середньотерапевтичних дозах, та додатково вводять препарат імуноактивуючої, детоксикуючої та антиоксидантної дії ПО по 6мг внутрішньом'язово один раз на добу через день, усього на курс 10-12 ін'єкцій та у вигляді ректальних супозиторіїв, по 6мг активної речовини в кожному, ректально 1 раз на добу на ніч, протягом 5 днів поспіль.

При розробці заявленого способу лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, було обстежено дві групи жінок віком від 18 до 40 років з даним діагнозом - основна група (34 жінки), яка лікувалася відповідно до заявленого способу, та група зіставлення (33 жінки), яка лікувалась згідно з відомим способом-прототипом. Усі обстежені були рандомізовані за віком, тяжкістю клінічного перебігу РГГ та його тривалістю, а також за нозологічними формами ЗХШМ. Діагноз РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ виставлявся згідно з даними анамнезу, результатами клінічного обстеження та підтверджувався виявленням у обстежених жінок антитіл до ВПГ класу IgM методом імуоферментного аналізу (ІФА) в діагностично значимих титрах. Щодо нозологічних форм ЗХШМ, то серед обстежених хворих в 31 (46,3%) випадках був наявним цервіцит (ознаки ендо- та екзоцервіциту), у 20 (29,9%) жінок було діагностовано ізольований ендоцервіцит, в 10 (14,9%) - екзоцервіцит без ерозій та ектропіону, та в 6 (8,9%) пацієнток були наявні ерозії шийки матки.

До початку лікування жінки, хворі на РГГ з супутніми ЗХШМ, що були під наглядом, скаржилися на дискомфортні відчуття в області зовнішніх статевих органів (наявність печії, свербіння, болісності, підвищеної чутливості), на явні вагінальні виділення, нездужання, наявність субфебрилитету. При гінекологічному обстеженні у більшості жінок з РГГ та супутніми ЗХШМ, які знаходилися під наглядом, виявлялася характерна герпетична висипка на зовнішніх статевих органах у вигляді окремих або згрупованих везикул з прозорим або каламутним вмістом, тобто обстеження проводилося в період клінічної маніфестації (рецидиву) генітального герпесу.

Кольпоскопічно, у жінок з цервіцитом (поєднанням проявів екзо- і ендоцервіциту) виявлялась поліморфна картина уражень, яка у більшості обстежених жінок супроводжувалась змінами з боку слизової оболонки піхви. Виявлялись гіперемія, набряк слизової з нерівностями, зумовленими збі-

льшеннями лімфоїдних фолікулів. Визначалися збільшені (довгі та широкі) сосочки яскраво-рожевого кольору з розширеними судинами деревовидної форми, які зникали під час обробки оцтовою кислотою, та нерівномірність забарвлення при обробці розчином Люголю (симптом "шкіри леопарда"). У жінок з ізольованим ендоцервіцитом при проведенні тесту Шиллера виявлялись нерівномірно-плямисті йод-негативні ділянки різного діаметру, переважно у ділянці внутрішнього вічка. При екзоцервіциті вищезазначені ознаки поширювались на всю поверхню піхвової частини шийки матки, без залучення в процес слизової ендоцервіксу. Для жінок з ерозіями шийки матки, при проведенні кольпоскопічного дослідження, був характерним дефект покривного епітелію, з нечіткими краями, що було диференційною ознакою відмінності ерозії запального генезу від ерозій

травматичного походження. Дно ерозій було темно-червоного кольору, зернистого рельєфу, проба з оцтовою кислотою практично не змінювала кольпоскопічну картину - колір дна ставав менш яскравим за рахунок звуження судин. Проба Шиллера йод-негативних ділянок у межах ерозій не виявляла. Справжні ерозії виявляли на тлі нормальної зони трансформації, незміненого багатошарового плоского епітелію або ектопії епітелію.

Обстеження жінок, хворих на РГГ зі супутніми ЗХШМ, які були під наглядом, у динаміці дозволило встановити позитивний вплив заявленого способу лікування на динаміку клінічних та низки лабораторних показників.

Використання заявленого способу сприяє прискоренню ліквідації клінічної симптоматики рецидиву генітального герпесу у жінок репродуктивного віку та покращенню стану шийки матки (табл.1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування жінок з РГГ та супутніми ЗХШМ на клінічні показники (M±m)

Клінічні показники	заявлений спосіб (n=34)	відомий спосіб (n=33)	P
Тривалість збереження (дів):			
дискомфортних відчуттів в області зовнішніх статевих органів	2,8±0,2	4,9±0,3	0,05
нездужання	2,1±0,2	4,5±0,25	0,05
субфебрилітету	2,3±0,2	4,2±0,25	0,05
рясних вагінальних виділень	5,2±0,2	10,9±0,3	0,05
загальних проявів ЗХШМ (гострого набряку та гіперемії шийки матки)	5,5±0,3	8,9±0,4	0,05
Термін періоду реепіталізації уражених ділянок СО	4,3±0,25	7,9±0,3	0,05
Кількість жінок, що мала покращення кольпоскопічної картини на момент закінчення лікування (абс. і %)	$\frac{26}{76,6\%}$	$\frac{10}{30,3\%}$	0,05
Кількість жінок, що потребувала подальшого лікування патології СО шийки матки після закінчення лікування (абс. і %)	$\frac{6}{17,6\%}$	$\frac{9}{27,3\%}$	0,05
Кількість жінок з досягнутою ремісією РГГ та супутніми ЗХШМ, яка зберігалася протягом 6міс. спостереження (абс. і %)	$\frac{34}{100\%}$	$\frac{21}{63,6\%}$	0,05
Кількість жінок з ремісією РГГ та супутніми ЗХШМ, яка зберігалася протягом 1 року диспансерізації (абс. і %)	$\frac{32}{94,1\%}$	$\frac{14}{42,4\%}$	0,05

Дійсно, як видно з таблиці 1, дискомфортні відчуття в області зовнішніх статевих органів у жінок основної групи зникали у середньому на 2,1±0,1 доби раніше (P<0,05), нездужання - на 2,4±0,2 доби (P<0,05), субфебрилітет - на 1,9±0,3 доби (P<0,05). Вже наприкінці другої доби більшість пацієнток основної групи відмітила зменшення вагінальної секреції, а повна її нормалізація відбулася на 5-6 добу, що було на 5,7±0,4 (P<0,05) доби раніше ніж у жінок групи зіставлення. При гінекологічному обстеженні встановлено, що у жінок, які лікувалися згідно до заявленого способу, загальні прояви ЗХШМ у вигляді гострого набряку та гіперемії шийки матки зникали на 3,4±0,2 доби раніше (P<0,05). При повторному кольпоскопічному дослідженні після проведеного лікування, нормальні кольпоскопічні ознаки, мали 26 (76,5%) па-

цієнток основної групи, тоді як в групі зіставлення позитивна кольпоскопічна динаміка відмічена лише у 10 жінок (30,3%), тобто в 2,6 разів рідше (P<0,05). Стан шийки матки, що потребував подальшого лікування, після проведеної терапії мали 6 (17,6%) жінок основної групи та 9 (27,3%) пацієнток групи зіставлення, що було в 1,5 рази більше (P<0,05).

У жінок, хворих на РГГ із супутніми ЗХШМ, що лікувалися згідно до заявленого способу, тривалість періоду реепіталізації уражених ділянок склала 4,3±0,25 доби, у групи зіставлення - 7,9±0,3 доби (P<0,05). Таким чином, стійкий регрес клінічної симптоматики РГГ у хворих основної групи був досягнутий в середньому на 3,6±0,2 доби скоріше, тобто в 1,8 рази (P<0,05). Показово, що збереження досягнутої клінічної ремісії у жінок основної гру-

пи протягом перших 6 місяців спостереження мала місце у всіх 34 хворих жінок цієї групи, тоді як серед хворих групи зіставлення лише у 21 (63,6%) випадків. При диспансерному спостереженні протягом 1 року в групі жінок, хворих на РГГ із супутніми ЗХШМ, що лікувалися згідно до заявленого способу, було 2 (5,9%) випадки рецидиву генітального герпесу, а в групі зіставлення - 19 (57,6%), тобто в 9,5 разів більше ( $<0,05$ ).

Отже, наведені дані свідчать, що заявлений спосіб лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, сприяє більш швидкій ліквідації клінічних проявів та досягненню повноцінної та тривалої клінічної ремісії як генітального герпесу, так і покращенню стану шийки матки з усуненням проявів ЗХШМ.

Нами було проведено вивчення також динаміки деяких імунологічних показників у обстежених жінок (табл.2).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ на деякі імунологічні показники ( $M \pm m$ )

Показник	Основна група (n=34)		Група зіставлення (n=33)		P
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
досліджувальний матеріал - кров					
CD3 <sup>+</sup> , %	52,1±2,0*	69,2±2,2	51,2±1,9*	56,2±2,0*	<0,01
норма	69,6±1,6%				
CD4 <sup>+</sup> , %	35,4±1,6*	44,9±1,9	35,8±1,4*	40,8±1,2**	<0,05
норма	45,5±1,2%				
CD8 <sup>+</sup> , %	21,4±0,9	22,1±0,5	21,6±1,2	22,3±1,8	<0,05
норма	22,5±1,0 %				
CD4/CD8	1,65±0,06**	2,03±0,04	1,66±0,05**	1,83±0,04*	<0,05
норма	2,02±0,05%				
досліджувальний матеріал - вагінальний вміст					
sIgA, г/л	0,91±0,32**	1,37±0,05	0,92±0,35**	1,16±0,05*	<0,05
норма	1,38±0,06г/л				
лізоцим, мкг/мл	7,25±0,35***	13,9±0,3	7,19±0,3***	10,1±0,02*	<0,01
норма	14,2±0,41мкг/мл				

Примітка: достовірність різниці між нормою і показником в групі хворих при  $P < 0,05$  - \*,  $P < 0,01$  - \*\* та  $P < 0,001$  - \*\*\*; стовпчик P - вірогідність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення після лікування.

З таблиці 2 видно, що для обох обстежених груп до початку лікування характерні однакові зсуви з боку імунологічних показників, які проявляються зниженням кількості CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів (загальна популяція Т-клітин), CD4<sup>+</sup>-клітин (Т-хелпери/індуктори), коефіцієнту CD4/CD8 та зниженням рівня секреторного імуноглобуліну А (sIgA) та лізоциму у вагінальному вмісті. Це свідчило про наявність загального імунодефіциту, переважно за відносним супресорним варіантом та про зниження місцевого імунітету СО уrogenітального тракту.

Після завершення лікування в основній групі, яка лікувалася за допомогою заявленого способу, відмічено значне поліпшення або повна нормалізація імунологічних показників. У цій групі хворих ліквідувалася Т-лімфопенія (зростання числа клітин з фенотипом CD3<sup>+</sup> від 52,1 $\pm$ 2,0% до 69,2 $\pm$ 2,2%;  $P < 0,05$ ), підвищився імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (з 1,65 $\pm$ 0,06 до 2,03 $\pm$ 0,04;  $P < 0,05$ ), практично нормалізувалися рівні sIgA та лізоциму у вагінальному вмісті.

У групі зіставлення, яка отримувала лікування відповідно до відомого способу-прототипу, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою. Тому у більшості хворих жінок у цій групі хворих зберігалися Т-лімфопенія (56,2 $\pm$ 2,0%;

$P < 0,05$ ), зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) (40,8 $\pm$ 1,2;  $P < 0,01$ ) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,83 $\pm$ 0,04;  $P < 0,05$ ), була вірогідно знижена концентрація sIgA та лізоциму в вагінальному вмісті (1,16 $\pm$ 0,05 та 10,1 $\pm$ 0,02 відповідно;  $P < 0,05$ ), що свідчило про порушення імунорезистентності та місцевого імунітету СО уrogenітального тракту, що в подальшому корелювало з розвитком рецидивів генітального герпесу із супутніми ЗХШМ.

Отже, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, які полягають у скороченні терміну лікування хворих, більш швидкому одужанні пацієнток, у нормалізації як загального, так і місцевого імунітету СО уrogenітального тракту та, взагалі, зменшенні кількості подальших рецидивів РГГ та проявів ЗХШМ.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора О., 23 роки, менеджер на приватному підприємстві, вважає себе хворою протягом останніх 3 років, коли в неї на профогляді було виявлено ендцервіцит. Хоча скарг на той момент

О. не мала, все ж таки було призначено протизапальну терапію, після якої запальні явища зменшилися, проте не в повному обсязі. В анамнезі у хворої 2 роки тому була вагітність, яка закінчилась мимовільним абортom в строку 6-7 тижнів. О. регулярно відвідує лікаря-гінеколога жіночої консультації, періодично приймає протизапальну терапію щодо хронічного ендocerвіциту, без ефекту.

На момент огляду О. непокоять свербіж зовнішніх статевих органів, виділення із піхви. При проведенні гінекологічного обстеження встановлено: набряк та гіперемія вульви, поодинокі дрібні пухирці на слизовій оболонці великих статевих губ, рясні слизово-серозні вагінальні виділення, в дзеркалах - набряклість піхвової частини шийки матки, гіперемія навколо зовнішнього маточного зіву. Кольпоскопічне дослідження: гіперемія та набряк слизової; дрібні виразки плоского епітелію з неправильними краями; судини деревовидної форми, розширенні; при проведенні проби Шиллера - нерівномірно-плямисті йод-негативні ділянки різного діаметру, переважно у ділянці внутрішнього вічка. За даними анамнезу та клінічної симптоматики запідозрений генітальний герпес. При поглибленому опитуванні хворої встановлено, що стійкий свербіж зовнішніх статевих органів та «припухання» великих статевих губ О. відмічає регулярно 4-5 разів на рік, проте не приділяє цьому увагу, явища проходять самостійно через 10-14 днів. Проведений ІФА сироватці крові хворої - були виявлені антитіла класів G та M до ВПГ у діагностично значимих титрах (65 DU та 11 DU відповідно) і підтверджений діагноз генітального герпесу. Клінічний діагноз: рецидивуючий генітальний герпес, типова форма, фаза рецидиву; герпетичний ендocerвіцит.

Дані лабораторного обстеження хворої О. до початку лікування: CD3<sup>+</sup> - 51% (0,91Г/л); CD4<sup>+</sup> - 39% (0,63Г/л); CD8<sup>+</sup> - 21% (0,34Г/л); CD4/CD8 - 1,86; sIgA вагінального вмісту - 0,99г/л; лізоцим вагінального вмісту - 8,9мкг/мл. Отже, виявлені зсуви з боку імунологічних показників полягали у помірній Т-лімфопенії, дисбалансі основних регуляторних субпопуляцій у бік переважного зменшення рівня Т-хелперів/індукторів, що вказувало на наявність вторинного імунодефіцитного стану за відносним супресорним варіантом. Виявлено зниження місцевого імунітету слизової оболонки статевих органів.

Проведено лікування хворої О. згідно із заявленим способом, а саме було призначено протівірусний препарат (ацикловір по 200мг 5 разів на день протягом 5 днів перорально), біфолак у вигляді супозиторієв, по 1 супозиторію інтравагінально 1 раз на добу на ніч, протягом 10 днів поспіль та додатково поліоксидоній по 6мг внутрішньом'язово один раз на добу через день, усього на курс 10 ін'єкцій та ректально у вигляді супозиторієв (по 6мг активної речовини в кожному) 1 раз на добу на ніч, протягом 5 днів поспіль (90мг препарату на курс лікування).

В результаті проведеного лікування як самопочуття так і стан хворої суттєво поліпшилися: на початку третьої доби терапії значно зменшився свербіж зовнішніх статевих органів; починаючи з

другої доби розпочалося зменшення зони локального набряку та гіперемії, які повністю зникли до кінця четвертої доби. Стихання явищ ендocerвіциту розпочалося з 6 доби лікування, нормалізація вагінальної секреції - з 4 доби. Взагалі наприкінці курсу лікування кольпоскопічна картина набувала нормальних характеристик (багат шаровий сквамозний епітелій блідо-рожевого кольору з помірною секрецією, судини правильної форми). В клінічному плані була досягнута повна ремісія місцевого патологічного процесу.

При повторному імунологічному обстеженні після проведеного лікування згідно із заявленим способом встановлена нормалізація імунологічних показників - ліквідувалася Т-лімфопенія (CD3<sup>+</sup> - 68%; 1,21Г/л), підвищилась кількість циркулюючих Т-хелперів (CD4<sup>+</sup> - 45%; 0,86Г/л), нормалізувався коефіцієнт CD4/CD8, який досягнув 1,96. Підвищилися рівні sIgA та лізоциму в вагінальному вмісті в 1,5 та в 1,6 разів відповідно, що свідчило про нормалізацію місцевого імунітету та антиінфекційної резистентності.

Диспансерний нагляд протягом 1 року після проведеного курсу лікування дозволив встановити задовільний стан та самопочуття хворої О., скарги зі сторони сечостатевої системи не було, рецидиву генітального герпесу не відмічено, стан шийки матки задовільний, кольпоскопічна картина відповідає першому пункту Міжнародної класифікації кольпоскопічних термінів (Рим, 1990) - нормальні кольпоскопічні ознаки.

#### Приклад 2

Хвора П., 29 років, робітниця, скаржиться на періодичні дискомфортні відчуття в ділянці зовнішніх статевих органів (печія, свербіж), виділення з піхви. Вважає себе хворою протягом останніх 4 років, коли вперше з'явилися дрібні пухирці на малих статевих губах. Звернулася по допомогу до гінеколога, був виставлений діагноз первинного епізоду геніального герпесу та проведена терапія ацикловіром. В подальшому висипка більш не з'являлась, проте періодично виникали вищезазначені скарги, які П. не пов'язувала з герпесом та лікувалася спринцюванням антисептичними засобами. З анамнезу відомо, що хвора 5 років тому мала фізіологічну вагітність, яка закінчилась народженням здорової дитини, більше вагітностей не було.

При гінекологічному огляді: виразний набряк та гіперемія вульви, поодинокі дрібні тріщини на слизовій оболонці малих статевих губ; рясні серозно-слизові вагінальні виділення; в дзеркалах - на передній губі шийки матки ерозивна поверхня яскраво-червоного кольору з нерівними краями. Кольпоскопічно: наявний дефект покривного епітелію, з нечіткими краями, темно-червоного кольору та зернистого рельєфу на тлі нормальної зони трансформації; проба Шиллера йод-негативних ділянок у межах ерозій не виявила.

Методом ІФА у сироватці крові хворої П. були виявлені антитіла класів G та M до ВПГ у діагностично значимих титрах (69 DU та 13 DU відповідно); у зішкрябі з цервікального каналу методом ПЛР була виявлена ДНК ВПГ. Встановлено діаг-

ноз: рецидивуючий генітальний герпес, типова форма, фаза рецидиву. Ерозія шийки матки.

Проведено імунологічне обстеження, при якому встановлено:  $CD3^+$  - 49% (0,56Г/л);  $CD4^+$  - 36% (0,39Г/л);  $CD8^+$  - 21% (0,23 Г/л);  $CD4/CD8$  - 1,71;  $slgA$  в вагінальному вмісті - 1,03г/л; лізоцим вагінального вмісту - 9,2мкг/мл. Отже, виявлені зсуви з боку імунологічних показників полягали у загальній Т-лімфопенії, дисбалансі основних регуляторних субпопуляцій за рахунок переважного зменшення рівня Т-хелперів/індукторів, що вказувало на наявність вторинного імунодефіцитного стану за відносним супресорним варіантом. Також виявлено зменшення вмісту  $slgA$  та лізоциму в вагінальному вмісті, що свідчило про зсуви з боку місцевого імунітету.

У зв'язку з цим П. призначено лікування згідно із заявленим способом, а саме протівірусний препарат (ацикловір по 200мг 5 разів на день протягом 5 діб перорально), біфолак у вигляді супозиторієв, по 1 супозиторию інтравагінально 1 раз на добу на ніч, протягом 10 діб поспіль та додатково поліоксидоній по 6мг внутрішньом'язово один раз на добу через день, усього на курс 12 ін'єкцій та ректальне у вигляді супозиторіїв (по 6мг активної речовини в кожному) 1 раз на добу на ніч, протягом 5 діб поспіль (102мг препарату на курс лікування).

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворої та самопочуття суттєво поліпшилися: наприкінці другої доби практично зникли дискомфортні відчуття в ділянці зовнішніх статевих органів; з третьої доби розпочалася нормалізація вагінальної секреції. Гінекологічний огляд на п'яту добу лікування встановив зникнення локального набряку, зменшення гіперемії та практичне загоєння тріщин слизової оболонки малих статевих губ. Проведене наприкінці курсу лікування кольпоскопічне дослідження дозволило відмітити тенденцію до епітелізації ураженої ділянки: поява осередків багатошарового сквамозного епітелію блідо-рожевого кольору з помірною секрецією, судин правильної форми. В клінічному плані було досягнуто повну ремісію місцевого патологічного проце-

су ГГ та початок загоєння (епітелізації) ерозії шийки матки.

Повторне імунологічне обстеження після проведеного лікування дозволило встановити суттєве покращення імунологічних показників. Дійсно кількість  $CD3^+$ -клітин зросла до 69% (1,29Г/л),  $CD4^+$  - до 46% 90,91Г/л,  $CD8^+$  - до 22% (0,43Г/л), коефіцієнт  $CD4/CD8$  склав 2,1, віст  $slgA$  та лізоциму в вагінальному вмісті підвищилися до 1,33г/л та 13,9мкг/мл відповідно.

Таким чином у хворої П. відмічена нормалізація системного та місцевого імунітету, що сприяло прискоренню одужання та тривалій ремісії. Дійсно, за даними диспансерного нагляду протягом 1 року у хворої відмічалася довготривала ремісія з відсутністю рецидивів ГГ. Самопочуття та загальний стан хворої були задовільними, скарг з боку сечостатевої системи не було. Повторні кольпоскопічні дослідження через 6 місяців та 1 рік після лікування дозволили відмітити повну епітелізацію ерозії шийки матки з нормальними кольпоскопічними ознаками згідно Міжнародної класифікації кольпоскопічних термінів (Рим, 1990).

Отже, наведені дані свідчать про те, що використання заявленого способу лікування жінок, хворих на РГГ з наявністю супутніх ЗХШМ, корисне, оскільки даний спосіб дозволяє прискорити одужання хворих та суттєво скоротити ймовірність розвитку рецидивів РГГ та проявів супутніх ЗХШМ в подальшому. Спосіб патогенетично обґрунтований, так як він сприяє нормалізації імунологічних показників, що грає велику роль у попередженні виникнення рецидивів захворювання.

Заявлений спосіб легко доступний для використання, він оснований на призначенні жінкам із РГГ та супутніми ЗХШМ комбінації препаратів, які є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною, добре переносяться хворими. Нами не було відмічено ніяких несприятливих побічних реакцій на введення цих препаратів у тих дозах, які вказані у заявці. Отже, заявлений спосіб може бути рекомендований для поширеного використання у гінекологічній практиці.