

Особенности лечения хронического абактериального простатита/синдрома хронического тазового болю (категория IIIБ), зумовленого герпетичною інфекцією

В.І. Трищ, А.І. Федорів

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Мета дослідження: оцінювання ефективності удосконаленого лікування хронічного абактеріального простатиту ХАП/СХТБ (категорії IIIБ) герпетичної етіології шляхом включення до стандартної терапії протівірусної та імунomodуючої терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 71 пацієнта з хронічним абактеріальним простатитом (категорія IIIБ). До групи порівняння увійшли 46 чоловіків віком $35,2 \pm 4,6$ року з ХАП/СХТБ герпетичної етіології. Пацієнтів групи порівняння було розподілено на дві підгрупи по 23 чоловіка, які в подальшому піддалися різним видам лікування: традиційне лікування ХАП/СХТБ згідно з протоколом і відповідно традиційне лікування та додатково валацикловір по 500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів з переходом на підтримувальну терапію 500 мг 1 раз на добу ще 20 днів, і паралельно натрію оксидигідроакридинілацетат (внутрішньом'язово по 2,0 мл (250 мг) 1 раз на добу кожні 48 год 10 ін'єкцій).

До групи контролю обстежено 25 чоловіків віком $35,5 \pm 2,8$ року з ХАП/СХТБ без вірусної інфекції. Стан місцевого та системного імунітету до і після лікування оцінювали за рівнем показників: ІФН- γ у сироватці крові та вміст секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в еякуляті пацієнтів, рівень прозапального інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в еякуляті. Для аналізу симптоматики простатиту використовували шкалу індексу симптомів хронічного простатиту NIH-CPSI з оцінюванням якості життя відповідно до оцінювання загального стану за сумою балів (S+L).

Результати. За результатами дослідження зафіксована позитивна динаміка симптомів простатиту в обох підгрупах ($p < 0,05$). Протягом порівняння результатів між підгрупами виявлено достовірну різницю на користь удосконаленого лікування ($p < 0,05$). Показники рівня ІФН- γ у сироватці крові пацієнтів після обох видів лікування достовірно покращилися ($p < 0,05$). Під час порівняння між підгрупами було виявлено, що рівень ІФН- γ вищий після удосконаленого лікування ($p < 0,001$). Результати обох видів лікування порівняно з контрольною групою: після традиційного – рівень ІФН- γ нижчий ($p < 0,05$), після удосконаленого – рівень ІФН- γ у сироватці крові статистично не відрізнявся ($p > 0,05$). Динаміка секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в еякуляті пацієнтів: у підгрупі пацієнтів після традиційного лікування – $20,90 \pm 2,09$ ($p < 0,001$), у підгрупі пацієнтів після удосконаленого лікування – підвищення на 20% ($p < 0,001$). Між підгрупами порівняння рівень імуноглобуліну став достовірно вищий саме після удосконаленого лікування. Результати обох видів лікування порівняно з контрольною групою: після традиційного лікування щодо рівня sIgA, то достовірної різниці не зафіксовано ($p > 0,05$). Після удосконаленого лікування зафіксовано, що рівень sIgA вищий, ніж у групи порівняння ($p < 0,05$). Під час оцінювання рівня ІЛ-6 в еякуляті зафіксовано достовірне зниження після удосконаленого лікування порівняно з традиційним ($p < 0,05$). Після традиційного лікування утримувався високий рівень порівняно з контрольною групою, у пацієнтів підгрупи після удосконаленого лікування нижчий, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність запропонованого лікування і наявність вірусної етіології хронічного простатиту. Рівень протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) після лікування свідчить, що після традиційного лікування він становить $11,36 \pm 1,31$ ($p < 0,001$), після удосконаленого лікування – $12,45 \pm 1,24$ ($p < 0,001$). При порівнянні між собою достовірно вищі показники ІЛ-10 були у пацієнтів після удосконаленого лікування.

Слід відзначити що у пацієнтів обох підгруп показники після лікування (як традиційного, так і удосконаленого) були достовірно вищі, ніж показники ІЛ-10 в еякуляті пацієнтів контрольної групи.

Висновки. Запропонована терапія з включенням разом з традиційним також хронічного абактеріального простатиту герпетичної етіології валацикловіру та натрію оксидигідроакридинілацетату достовірно ефективніша традиційної монотерапії згідно з протоколом.

Ключові слова: хронічний абактеріальний простатит, герпесвіруси, ПЛР-діагностика, ІФН- γ , sIgA, ІЛ-6, ІЛ-10.

Features treatment of chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (category IIIБ) due to herpetic infection

V.I. Trishch, A.I. Fedoriv

The objective: to evaluate the effectiveness of the improved treatment of chronic nonbacterial prostatitis CNP/CPSP (category IIIБ) of herpetic etiology, by including antiviral and immunomodulating therapy in standard therapy.

Materials and methods. 71 people with chronic nonbacterial prostatitis (category IIIБ) were examined. The comparison group (group I) consisted of 46 men aged $35,2 \pm 4,6$ with CNP/CPSP of herpetic etiology, whose patients were divided into two subgroups, 23 people each, who subsequently underwent various types of treatment: traditional treatment of CNP/CPSP according according to the protocol and, accordingly, traditional treatment and additionally 500 mg valaciclovir 2 times a day for 10 days with the transition to maintenance therapy 500 mg 1 time per day for another 20 days and in parallel sodium oxidihydroacridinyl acetate (intramuscular 2.0 ml (250 mg) once a day every 48 hours 10 injections).

The control group (group II) consisted of 25 men aged $35,5 \pm 2,8$ CNP/CPSP without viral infection. The state of local and systemic immunity before and after treatment was assessed by the level of indicators: IFN- γ in blood serum and the content of secretory immunoglobulin A (sIgA) in the ejaculate of patients, the level of pro-inflammatory interleukin 6 (IL-6) and anti-inflammatory interleukin 10 (IL-10) in ejaculate. To assess the symptoms of prostatitis, the NIH-CPSI Chronic Prostatitis Symptom Index Scale was used, with an assessment of the quality of life, an assessment of the general condition by the total score (S+L).

Results. According to the study, a positive dynamics of prostatitis symptoms was recorded in both subgroups ($p < 0,05$). However, when comparing the results between the subgroups, a significant difference was found in favor of improved treatment ($p < 0,05$). The levels of IFN- γ in the blood serum of patients after both types of treatment significantly improved ($p < 0,05$). When comparing between subgroups, the level of IFN- γ is higher after improved treatment ($p < 0,001$). The results of both types of treatment compared with the control group: after the traditional one, the level of IFN- γ is lower ($p < 0,05$). After improved treatment, the level of IFN- γ in serum did not statistically differ ($p > 0,05$). Dynamics of secretory immunoglobulin A (sIgA) in the ejaculate of patients: in the subgroup of patients after traditional treatment – $20,90 \pm 2,09$ ($p < 0,001$). In the subgroup of patients after improved treatment, it increased by 20% ($p < 0,001$). Between comparison subgroups, the level of immunoglobulin became significantly higher precisely after improved treatment. The results of both types of treatment compared with the control group: after

the traditional level of sIgA – no significant difference was recorded ($p>0,05$). After improved treatment, sIgA levels are higher than in the comparison group ($p<0,05$). When assessing the level of IL-6 in the ejaculate, there was a significant decrease after improved treatment, compared with traditional ($p<0,05$). After the traditional one, the level was high compared with the control group, in patients of the subgroup after advanced treatment, lower than in patients of the control group ($p<0,05$), which shows the effectiveness of the proposed treatment and the presence of the viral etiology of chronic prostatitis. The level of anti-inflammatory interleukin 10 (IL-10) after treatment was: after traditional treatment, $11,36\pm 1,31$ ($p<0,001$), in patients after advanced treatment, according to $12,45\pm 1,24$ ($p<0,001$). When comparing with each other, significantly higher levels of IL-10 were in patients after improved treatment.

It should be noted that in patients of both subgroups, the indices after treatment (both traditional and advanced) were significantly higher than the indicators of IL-10 in the ejaculate in patients of the control group.

Conclusion. The proposed therapy with the inclusion in treatment, along with the traditional, chronic nonbacterial prostatitis of the herpetic etiology of valaciclovir and sodium oxodihydroacridinyl acetate is significantly more effective than traditional monotherapy according to the protocol.

Key words: chronic nonbacterial prostatitis, herpes viruses, PCR, IFN- γ , sIgA, IL-6, IL-10.

Особенности лечения хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли (категория IIIБ), обусловленного герпетической инфекцией В.И. Трищ, А.И. Федорив

Цель исследования: оценка эффективности усовершенствованного лечения хронического абактериального простатита ХАП/СХТБ (категории IIIБ) герпетической этиологии путем включения в стандартную терапию противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы. Обследован 71 человек с хроническим абактериальным простатитом (категория IIIБ). В группу сравнения (I группа) вошли 46 мужчин в возрасте $35,2\pm 4,6$ года с ХАП/СХТБ герпетической этиологии. Пациентов группы сравнения распределили на две подгруппы по 23 человека, которые в дальнейшем подверглись различным видам лечения: традиционное лечение ХАП/СХТБ согласно протоколу и соответственно традиционное лечение и дополнительно валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней с переходом на поддерживающую терапию 500 мг 1 раз в сутки еще 20 дней, и параллельно натрия оксодигидроакридинилацетат (внутримышечно по 2,0 мл (250 мг) 1 раз в сутки каждые 48 ч 10 инъекций. В группу контроля (II группа) вошли 25 мужчин в возрасте $35,5\pm 2,8$ года ХАП/СХТБ без вирусной инфекции. Состояние местного и системного иммунитета до и после лечения оценивали по уровню показателей: ИФН- γ в сыворотке крови и содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в эякуляте пациентов, уровень провоспалительного интерлейкина-6 (ИЛ-6) и противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) в эякуляте. Для анализа симптоматики простатита применяли шкалу индекса симптомов хронического простатита NIH-CPSI с оценкой качества жизни соответственно оценке общего состояния по сумме баллов (S+L).

Результаты. По данным исследования зафиксирована положительная динамика симптомов простатита в обеих подгруппах ($p<0,05$). Однако при сравнении результатов между подгруппами обнаружено достоверную разницу в пользу усовершенствованного лечения ($p<0,05$). Показатели уровня ИФН- γ в сыворотке крови пациентов после обоих видов лечения достоверно улучшились ($p<0,05$). При сравнении между подгруппами было выявлено, что уровень ИФН- γ выше после усовершенствованного лечения ($p<0,001$). Результаты обоих видов лечения по сравнению с контрольной группой: после традиционного – уровень ИФН- γ ниже ($p<0,05$). После усовершенствованного лечения уровень ИФН- γ в сыворотке крови статистически не отличался ($p>0,05$). Динамика секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в эякуляте пациентов: в подгруппе пациентов после традиционного лечения – $20,90\pm 2,09$ ($p<0,001$), в подгруппе пациентов после усовершенствованного лечения отмечалось повышение на 20% ($p<0,001$). Между подгруппами сравнения уровень иммуноглобулина стал достоверно выше именно после усовершенствованного лечения. Результаты обоих видов лечения по сравнению с контрольной группой: после традиционного уровень sIgA – достоверной разницы не зафиксировано ($p>0,05$). После усовершенствованного лечения уровень sIgA выше, чем в группе сравнения ($p<0,05$). При оценивании уровня ИЛ-6 в эякуляте зафиксировано достоверное снижение после усовершенствованного лечения по сравнению с традиционным ($p<0,05$). После традиционного лечения сохранялся высокий уровень по сравнению с контрольной группой, у пациентов подгруппы после усовершенствованного лечения ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p<0,05$), что свидетельствует об эффективности предложенного лечения и наличии вирусной этиологии хронического простатита. Уровень провоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) после лечения составил: после традиционного лечения – $11,36\pm 1,31$ ($p<0,001$), после усовершенствованного лечения – $12,45\pm 1,24$ ($p<0,001$). При сравнении между собой достоверно более высокие показатели ИЛ-10 отмечали у пациентов после усовершенствованного лечения.

Следует отметить, что у пациентов обеих подгрупп показатели после лечения (как традиционного, так и усовершенствованного) были достоверно выше, чем показатели ИЛ-10 в эякуляте пациентов контрольной группы.

Заключение. Предложенная терапия с включением наряду с традиционным также хронического абактериального простатита герпетической этиологии валацикловира и натрия оксодигидроакридинилацетата достоверно эффективнее традиционной монотерапии согласно протоколу.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, герпесвирусы, ПЦР-диагностика, ИФН- γ , sIgA, ИЛ-6, ИЛ-10.

З огляду на сучасну проблему хронічного абактеріального простатиту, поліетіологічність та багатогранність патології, відсутність чітких лікувальних підходів до захворювання на сучасному етапі все частіше етіологію хронічного абактеріального простатиту пов'язують з вірусами. Найбільш часто в урологічній практиці як етіологічний чинник зустрічається герпесвірусна інфекція (ГВІ). Однією із сучасних проблем інфектології є значне поширення герпесвірусних захворювань, розвиток яких можливий в умовах імунної недостатності. Рівень інфікування населення герпесвірусами з року в рік підвищується, випереджаючи швидкість його приросту [1, 2, 3]. Слід зазначити, що 70–90% дорослого населення інфіковано герпесвірусами [4, 5]. Тривала персистенція герпесвірусів в організмі, можливість їхньої активації в умовах імуносупресії, поширеність латентних, субклінічних, атипових форм ГВІ спонукає клініцистів до своєчасного їх виявлення сучасними методами лабораторної діагностики [6, 7, 8, 9].

Відомо, що з майже 100 герпесвірусів 8 виділено від людини: – вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів (ВПГ-1, ВПГ-2), – вірус вітряної віспи/оперізувального герпесу,

– цитомегаловірус (ЦМВ),
– вірус Епштейна–Барр,
– вірус герпесу людини 6-го, 7-го, 8-го типів (ВГЛ-6, ВГЛ-7, ВГЛ-8) [10].

Збудниками найпоширенішої і неконтрольованої ГІ, яка існує в організмі людини переважно в латентній формі, є ВПГ 1-го і 2-го типів. Вони відіграють вирішальну роль у патогенезі різноманітних патологічних процесів, уражаючи шкіру, слизові оболонки внутрішніх органів, статеві органи, центральну і периферичну нервову системи [11]. Традиційно вважалося, що ВПГ-1 зумовлює ураження верхньої частини тіла, а ВПГ-2 – нижньої. При цьому уражаються статеві органи і виникає генітальний герпес (ГГ), який передається статевим шляхом [12]. В останні роки відзначається тенденція до зростання етіологічної ролі ВПГ-1 при генітальній локалізації захворювання [13]. У зв'язку з поширенням орально-генітальних контактів ВПГ-1 став збудником ГГ у 20–40% пацієнтів [14, 15].

Генітальний герпес має схильність до поширення із зовнішніх статевих органів (ЗСО) на внутрішні [12]. Клінічні

прояви при герпетичному ураженні внутрішніх статевих органів (ВСО), а саме розвиток простатиту, не відрізняються від невірусного запального процесу, що ускладнює діагностику та зменшує настороженість щодо вірусної етіології захворювання. Хворих турбує біль внизу живота або в крижовій ділянці, помірний біль при сечовипусканні, біль у промежині тощо.

За клінічним перебігом виділяють типову, атипову і безсимптомну форми ГГ [11]. Уперше припущення щодо наявності в еякуляті чоловіка ВПГ було опубліковане наприкінці 70-х років ХХ ст. [16]. У Лондоні ще в 1991 році у лікарні святої Мері урологами під час обстеження чоловіків у секреті передміхурової залози із симптоматикою хронічного простатиту був виділений ВПГ [17]. У 2015 році групою російських урологів у процесі поглибленого лабораторного дослідження 204 пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом за даними цитологічних та імунологічних методів діагностики, електронної мікроскопії, ПЛР-діагностики сечівника та секрету передміхурової залози ГВІ як етіологічний чинник підтверджена в 68,6% випадків [18]. Подібне дослідження було проведено китайськими урологами у 2012 році, де ВПГ-2 з хронічним абактеріальним простатитом підтверджений у секреті передміхурової залози шляхом ПЛР-діагностики [19].

А.А. Бреусов у 2017 році опублікував дані про те, що при обстеженні пацієнтів з хронічним бактеріальним простатитом (СХТБ/ША) ВПГ-1 і ВПГ-2 виділений у 32,1% [20]. Простий герпес – хронічна рецидивна антропоозна патологія, яку спричинюють ВПГ-1 і ВПГ-2. Цікавим фактом є те, що ГГ може бути викликаний як ВПГ-2, так і ВПГ-1. Тому важливо обстежувати пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом при підозрі на герпетичну етіологію як на ВПГ-2, так і на ВПГ-1.

На сьогодні відомо, що вірус, який потрапив зовні на шкіру або слизову оболонку при первинній інфекції, сягає нервових закінчень та піднімається до нервових гангліїв. У гангліях виникає гостре інфікування, за якого вірус реплікується у нервових або в інших клітинах ганглію. При ураженні ВПГ-1 частіше за все реплікація проходить в ганглії трійчастого нерву, при ВПГ-2 – у сакральних гангліях S2-S5. Статевий нерв (nervus pudendus) бере початок саме з крижового сплетення. Тому ураження даних гангліїв може пояснювати тривалий больовий синдром, що є основною ознакою хронічного простатиту. Труднощі в діагностиці цих інфекцій зумовлені тим, що в більшості випадків їхня активація перебігає безсимптомно, субклінічно чи атипово, тому часто залишається нерозпізнаною.

В останні роки з'явилися переконливі докази на користь того, що при хронічних вірусних інфекціях може формуватися довгочасна імуносупресія. Герпесвіруси не тільки персистують, але й репродукуються у клітинах імунної системи, зумовлюючи загальне або зниження функціональної активності цих клітин, що зумовлює розвиток вторинних імунодефіцитних станів, підтримуючи тривалу імуносупресію [21]. ГВІ є індикаторами імунної недостатності [22, 23]. Отже, ГВІ – індикатор імуносупресії організму людини. Тому вивчення імунного статусу під час дослідження перебігу герпетичної інфекції є обов'язковим.

На сьогодні не існує методів лікування, що дозволяють елімінувати ВПГ з організму людини. Тому терапія спрямована на пригнічення репродукції вірусів у період загострення, формування адекватної імунної відповіді та його тривале збереження з метою блокади реактивації ВПГ в осередках персистенції.

Мета лікування:

- пришвидшення усунення клінічних проявів,
- зменшення тривалості виділення вірусу в місцях ураження,
- попередження ускладнень,
- зменшення частоти рецидивів,
- поліпшення якості життя пацієнтів,
- попередження передачі інфекції статевому партнеру.

Відомі два основних напрямки в лікуванні ГВІ: етіопатогенетичний та корекція порушень неспецифічного та специфічного

ланок імунітету. Одночасне застосування протигерпетичних хіміопрепаратів та імунобіологічних засобів забезпечує адитивний або синергічний ефект. Таким чином досягається зниження дози протівірусного хіміопрепарату, а отже, ймовірність розвитку побічних ефектів, зменшення токсичного впливу на організм хворого.

У терапії ГВІ застосовують чотири групи антивірусних препаратів:

- 1) хіміопрепарати;
- 2) інтерферони;
- 3) індуктори інтерферонів;
- 4) імуномодулятори [24].

Хіміопрепарати належать до найбільш вивчених і широковживаних препаратів у лікуванні ГВІ [25]. За хімічною структурою всі протівірусні препарати розподілені на кілька груп:

- ациклічні аналоги нуклеозидів (а-, вал-, ган-, фам-, пенцикловір),
- аналоги піримідинових нуклеозидів (йодоксиридин, трифлуоромідин, бривудин, соривудин),
- ациклічні фосфонати нуклеозидів (цидофовір, адефовір),
- карбоциклічні аналоги нуклеозидів (лобукавір),
- аналоги пірофосфату (фоскарнет) [24, 25, 26].

В Україні зареєстровані і дозволені до клінічного застосування тільки ацикловір, валцикловір, ганцикловір та йодоксиридин [24]. Валцикловір – це L-ваніліновий ефір ацикловіру, що має вищу біодоступність (70–80%) та дозволяє скоротити кратність вживання з 5 до 1–2 разів на добу. Встановлено, що за клінічною ефективністю лікування гострих і профілактики ГВІ, що рецидивують, даний препарат на 25–40 % переважає ацикловір [24]. До валцикловіру, на відміну від ацикловіру, чутливі всі види герпесвірусів, однак найбільш висока чутливість у представників альфа-підроддини (ВПГ-1 і ВПГ-2, ВГЛ-3 – оперізуючий герпес). На сьогодні це основний хімічний протівірусний препарат, який широко використовують як для лікування під час гострого періоду, так і для проведення пролонгованої супресивної терапії [27, 28].

Імунотерапія, так само як і інтерферонотерапія, на сьогодні є основними напрямками патогенетичного підходу до лікування ГВІ [29]. Незважаючи на патогенетичну обґрунтованість інтерферонотерапії, дана терапія не позбавлена побічних ефектів і негативних наслідків системного характеру. Так, за даними низки авторів, небажані ефекти під час проведення терапії інтерферонами відзначають приблизно 90% хворих [27, 30, 31]. Найчастіше це:

- грипоподібний синдром (75–90%),
- цитолітичний криз з підвищенням рівня трансаміназ у 5–20 разів (10–45%),
- явища внутрішньопечінкового холестазу (12–15%),
- диспепсичні розлади (14–18%),
- тромбоцито- і лейкопенія (9–17%).

Застосування інтерферонів у терапії, як і будь-якого іншого препарату, супроводжується не тільки побічними ефектами, але й розвитком резистентності до вживаних доз, що призводить до їхнього наступного підвищення, наприклад, через утворення антиінтерферонових аутоантитіл проти екзогенного рекомбінантного ІФН, особливо при довготривалих захворюваннях, що вимагають багаторазового введення ІФН у високих концентраціях.

Значний інтерес представляє вивчення ефективності індукторів ендогенного інтерферону, що поєднують протизапальний, антиастенічний та імунокоригуючий ефекти. Різні за своєю природою індуктори включають *in vivo* продукцію власних інтерферонів («ендогенна інтерферонізація») в різних, переважно лімфоїдних, органах і тканинах, оскільки саме в них здійснюються імунорегуляторні процеси [32, 33]. Переваги таких препаратів перед власне інтерферонами полягають в тому, що індуктори не володіють антигенністю, синтез інтерферону при їхньому введенні збалансований і контролюється організмом, що запобігає появі побічних ефектів. Навіть одноразове введення індукторів призводить до тривалої продукції інтерферонів у

Динаміка симптоматики простатиту до і після лікування, S+L

Група	n/k	Лікування	До лікування			Після лікування			Рд-п
			Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
I	23	Традиційне	16,00	13,00	18,00	13,00#	11,00	15,00	<0,001
	23	Удосконалене	14,00	12,00	18,00	8,00#	5,00	8,00	<0,001
		Рт-у	>0,05			<0,001			-
II	25	-	15,00	14,00	16,00	-	-	-	-

Примітки: Me – медіана, LQ – нижній квартиль (25 проценти), UQ – верхній квартиль (75 проценти), n/k – величина вибірки / число ступенів свободи (для р), # – достовірність різниці із даними контрольної групи, Рд-п – достовірність різниці даних до і після лікування, Рт-у – достовірність різниці даних при традиційному та удосконаленому лікуванні.

Таблиця 2

Значення ІФН-γ у групах дослідження до і після лікування, пг/мл

Група	n/k	Лікування	До лікування			Після лікування			Рд-п
			Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
I	23	Традиційне	9,58#	8,67	9,98	9,87#	8,91	10,91	<0,001
	23	Удосконалене	9,78#	8,86	9,99	11,87	10,98	12,76	<0,001
		Рт-у	>0,05			<0,001			-
II	25	-	11,25	10,69	11,65	-	-	-	-

Примітки: Me – медіана, LQ – нижній квартиль (25 проценти), UQ – верхній квартиль (75 проценти), n/k – величина вибірки / число ступенів свободи (для р), # – достовірність різниці із даними контрольної групи, Рд-п – достовірність різниці даних до і після лікування, Рт-у – достовірність різниці даних при традиційному та удосконаленому лікуванні.

терапевтичних дозах, що значно здешевлює терапію [34].

Серед індукторів інтерферону за рівнем безпеки, переносимості, широті терапевтичних ефектів одне з провідних місць посідає натрію оксидигідроакридинілацетат. Використання натрію оксидигідроакридинілацетату в комплексній терапії герпетичної інфекції етіопатогенетично обґрунтовано, препарат ефективно покращує імунні показники крові і загальний стан пацієнтів. Натрію оксидигідроакридинілацетат добре переноситься пацієнтами та не проявляє клінічно значущих побічних ефектів [35].

Даний лікарський засіб відрізняється низькою фармакологічних властивостей, характерних для «ідеального» індуктора інтерферону: висока біологічна активність, зумовлена вільним проникненням в органи і тканини організму і, можливо, впливом на рецепторний апарат клітини і метаболічні реакції в організмі, переважною активацією імунокомпетентних клітин (моноцитів, лімфоцитів, макрофагів, купферовських клітин печінки), низькою токсичністю, відсутністю алергенної, мутагенної та ембріотоксичної дії на організм людини [36, 37].

Використання комплексного методу лікування простатиту, зумовленого зокрема вірусною етіологією, що включає натрію оксидигідроакридинілацетат, дозволило в три рази знизити активність клінічних проявів простатиту, на 45% зменшити активність дизуричного симптомокомплексу, в два рази поліпшити еректильну функцію пацієнтів [38].

Мета дослідження: оцінювання ефективності удосконаленого лікування хронічного абактеріального простатиту ХАП/СХТБ (категорії ШБ) вірусної етіології шляхом включення до стандартної терапії противірусної та імуномодулювальної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 71 пацієнта віком від 30 до 45 років, в яких після загальноурологічного обстеження діагностовано хронічний абактеріальний простатит. Хворі були розподілені на дві групи. До I групи (порівняння) увійшли 46 чоловіків віком $35,2 \pm 4,6$ року з ХАП/СХТБ герпетичної етіології, яких було також розподілено на дві підгрупи по 23 особи, що достовірно не відрізнялися за віком, симптоматикою простатиту та показниками імунного та цитокінового статусу.

Для верифікації вірусної етіології хронічного абактеріального простатиту враховували присутність наступних критеріїв:

– наявність високих рівнів висококоавідних IgG проти ВПГ-1 і ВПГ-2,

– відсутність гострофазових IgM проти ВПГ-1 і ВПГ-2,

– наявність вірусних ДНК в еякуляті методом ПЛР.

У процесі дослідження перша підгрупа пацієнтів отримувала традиційне лікування ХАП/СХТБ згідно з протоколом, друга підгрупа – стандартну терапію та додатково противірусний препарат валацикловір по 500 мг 2 рази на добу 10 днів з переходом на підтримувальну терапію 500 мг 1 раз на добу ще 20 днів, а також препарат натрію оксидигідроакридинілацетат внутрішньом'язово 250 мг 1 раз на добу кожні 48 год 10 ін'єкцій. Оцінювання результатів проводили через 1 міс лікування.

У групу контролю (II група) увійшли 25 чоловіків віком $35,5 \pm 2,8$ року з ХАП/СХТБ, з відсутністю гострофазових IgM до ВПГ-1 і ВПГ-2, з IgG-антитілами в низьких титрах до ВПГ-1 і ВПГ-2 і без росту їх у динаміці, що давало підстави вважати їх інфікованими, без наявності ДНК геному вірусу в еякуляті.

Стан місцевого та системного імунітету до і після лікування оцінювали за рівнем показників: рівень ІФН-γ у сироватці крові та вміст sIgA в еякуляті пацієнтів, рівень прозапального інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в еякуляті пацієнтів. Для аналізу симптоматики використовували шкалу індексу симптомів хронічного простатиту NIH-CPSI з оцінкою якості життя, відповідно оцінку загального стану за сумою балів (S+L). Рівень показників імунного та цитокінового статусу визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу на мікропланшетному читувачі ER-500 Sinnova (Китай) за допомогою реагентів «Вектор-Бест». Визначення ДНК ВПГ-1 і ВПГ-2 в еякуляті проводили за допомогою ампліфікатора Real-Time CFX Touch з використанням реагентів фірми «Вектор-Бест». Чутливість реагентів – від 300 до 108 МЕ ДНК/мл.

Усі статистичні розрахунки проводили за допомогою вбудованих ліцензійних пакетів аналізу даних та описової статистики у програмах Microsoft Excel 2007 та Statistica 10.0. Отримані під час дослідження кількісні дані спочатку перевірили на тип їхнього розподілу за методом Колмогорова–Смирнова і Лільєфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) та W-тестом Шапіро–Уїлка (Shapiro-Wilk's W-test). Залежно від переважуючого типу розподілу для представлення міри центральної тенденції використовували

Значення sIgA у підгрупах порівняння до і після лікування, мг/л

Група	n/k	Лікування	До лікування			Після лікування			Рд-п
			М	±SD	±SE	М	±SD	±SE	
I	23	Традиційне	18,18#	2,47	0,51	20,90	2,09	0,44	<0,001
	23	Удосконалене	18,37#	2,19	0,46	23,14#	1,50	0,31	<0,001
		Рт-у	>0,05			<0,001			-
II	25	-	20,8	0,77	0,15	-	-	-	-

Примітки: М – середня арифметична, SD – середнє квадратичне відхилення, SE – стандартна похибка середньої арифметичної, n/k – величина вибірки / число ступенів свободи (для р), # – достовірність різниці із даними контрольної групи, Рд-п – достовірність різниці даних до і після лікування, Рт-у – достовірність різниці даних при традиційному та удосконаленому лікуванні.

Таблиця 4

Значення ІЛ-6 у підгрупах порівняння до і після лікування, пг/мл

Група	n/k	Лікування	До лікування			Після лікування			Рд-п
			Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	
I	23	Традиційне	16,29#	15,56	17,25	13,45#	11,25	15,22	<0,001
	23	Удосконалене	17,11#	16,32	17,26	6,95#	5,93	8,98	<0,001
		Рт-у	>0,05			<0,001			-
II	25	-	10,15	10,01	10,35	-	-	-	-

Примітки: Me – медіана, LQ – нижній кuartиль (25 процентиль), UQ – верхній кuartиль (75 процентиль), n/k – величина вибірки / число ступенів свободи (для р), # – достовірність різниці із даними контрольної групи, Рд-п – достовірність різниці даних до і після лікування, Рт-у – достовірність різниці даних при традиційному та удосконаленому лікуванні.

Таблиця 5

Значення ІЛ-10 у групах порівняння до і після лікування, пг/мл

Група	n/k	Лікування	До лікування			Після лікування			Рд-п
			М	±SD	±SE	М	±SD	±SE	
I	23	Традиційне	8,78#	1,08	0,23	11,36#	1,31	0,27	<0,001
	23	Удосконалене	8,35#	1,35	0,28	12,45#	1,24	0,26	<0,001
		Рт-у	>0,05			<0,01			-
II	25	-	10,38	0,39	0,08	-	-	-	-

Примітки: М – середня арифметична, SD – середнє квадратичне відхилення, SE – стандартна похибка середньої арифметичної, n/k – величина вибірки / число ступенів свободи (для р), # – достовірність різниці із даними контрольної групи, Рд-п – достовірність різниці даних до і після лікування, Рт-у – достовірність різниці даних при традиційному та удосконаленому лікуванні.

інтервали $M \pm SD$ (m) або Me (LQ-UQ). Для оцінювання достовірності відмінностей отриманих результатів і перевірки нульової гіпотези застосовували параметричні і непараметричні тести для залежних (до і після лікування всередині кожної підгрупи) чи незалежних (між порівнюваними групами) вибірок: t-тест для і незалежних вибірок, критерій знаків (Sign Test), U-тест Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-Test).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження продемонстрували позитивну динаміку симптомів простатиту на підставі оцінювання загального стану за сумою балів (S+L) в обох підгрупах до і після традиційного й удосконаленого лікування ($p < 0,05$). У першій підгрупі пацієнтів покращення на тлі традиційного лікування відбулося у середньому на 2 бали, що відповідно становило до лікування 16 балів (від 13 до 18), після традиційного лікування – 13 балів (від 11 до 15). У підгрупі пацієнтів, що отримували удосконалену терапію, спостерігалася наступна динаміка: до лікування – 14 балів (від 12 до 18), після удосконаленого лікування – 8 балів (від 5 до 8). Тобто після удосконаленого лікування у пацієнтів з ХАП/СХТБ зафіксовано зниження симптоматики простатиту майже у два рази.

Якщо порівнювати між собою показники симптоматики після традиційного й удосконаленого лікування, то зафіксовано достовірну різницю на користь удосконаленого лікування ($p < 0,05$). Динаміка симптоматики зафіксована у табл. 1.

Показники ІФН-γ у сироватці крові пацієнтів, що отримували традиційне лікування становили: до лікування – 9,58 (від 8,67 до 9,98), після лікування – 9,87 (від 8,91 до 10,91) ($p < 0,001$). У пацієнтів після отриманої удосконаленої терапії показники були наступні: 9,78 (від 8,86 до 9,99) і 11,87 (від 10,98 до 12,76) ($p < 0,001$) відповідно. При порівнянні між підгрупами – рівень ІФН-γ вищий після удосконаленого лікування ($p < 0,001$). Рівень ІФН-γ у пацієнтів підгрупи, що отримували традиційне лікування після лікування залишалися достовірно нижчими, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$). Після удосконаленого лікування показники рівня ІФН-γ у сироватці крові статистично не відрізнялися від рівня ІФН-γ у пацієнтів контрольної групи (табл. 2).

Рівень секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в еякуляті пацієнтів підгрупи після традиційного лікування достовірно підвищився і становив після лікування $20,90 \pm 2,09$ ($p < 0,001$). У підгрупі пацієнтів, що отримували удосконалене лікування, рівень sIgA після лікування підвищився на 20% відповідно з $18,37 \pm 2,19$ до $23,14 \pm 1,50$ ($p < 0,001$). Під час порівняння показників між підгрупами порівняння рівень імуноглобуліну став достовірно вищий саме після удосконаленого лікування. У пацієнтів після отриманої удосконаленої терапії рівень sIgA в еякуляті був достовірно вищий, ніж у пацієнтів контрольної групи, натомість після традиційного лікування у показниках sIgA не зафіксовано достовірної різниці між підгрупою порівняння і контрольною групою (табл. 3).

Рівень ІЛ-6 у пацієнтів підгрупи після отриманого традиційного лікування достовірно знизився і становив 13,45 (від 11,25 до 15,22) ($p < 0,001$), проте утримувався високий і порівняннi з контрольною групою. На відміну від цього у пацієнтів підгрупи, що отримували удосконалене лікування, після лікування в еякуляті виявлено майже у 3 рази нижчий рівень прозапального цитокіну, що відповідно становив 6,95 (від 5,93 до 8,98). Це достовірно кращий результат як до лікування ($p < 0,001$), так і порівняно з пацієнтами після традиційного лікування ($p < 0,001$). Також рівень цитокіну після лікування у даної групи пацієнтів достовірно нижчий, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність запропонованого лікування і наявність вірусної етіології ХАП у пацієнтів І групи (табл. 4)

Рівень протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) в еякуляті пацієнтів після лікування становив: у підгрупі після традиційного лікування – 11,36±1,31 ($p < 0,001$), у пацієнтів після удосконаленого лікування – 12,45±1,24 ($p < 0,001$). При порівнянні між собою достовірно вищі показники ІЛ-10 були у пацієнтів після

удосконаленого лікування. Слід відзначити, що у пацієнтів обох підгруп показники після лікування (як традиційного, так і удосконаленого) були достовірно вищі, ніж показники ІЛ-10 в еякуляті у пацієнтів контрольної групи (табл. 5).

ВИСНОВКИ

1. Запропонована й удосконалена етіопатогенетична противірусна та імунотулююча терапія з включенням у лікування хронічного абактеріального простатиту герпетичної етіології валацикловіру та натрію оксидигідроакридинілацетату достовірно ефективніша за традиційну монотерапію.

2. Герпетична інфекція призводить до імносупресії як на системному, так і на місцевому рівнях, а також посилює локальне запалення шляхом змін у цитокіновому статусі пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом.

3. Позитивна динаміка противірусної та імунотулюючої терапії є підтвердженням ролі герпесвірусів у перебігу хронічного абактеріального простатиту/синдрому хронічного абактеріального простатиту (категорії ШІБ).

Сведения об авторах

Трищ Владимир Иванович – Кафедра урологии Ивано-Франковского медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (032) 252-82-42; (067) 402-53-23

Федорив Андрей Иванович – Кафедра урологии Ивано-Франковского медицинского университета, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (032) 252-82-42; (099) 185-01-14

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васильева Н.А. Вплив TORCH-інфекцій на перебіг вагітності / Н.А. Васильева, М.І. Жилієв, О.Л. Івахів // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 35–39.
2. Вдовиченко Ю.П. Особливості акушерської та перинатальної патології при герпетичній інфекції / Ю.П. Вдовиченко, Д.Р. Шадлун, І.С. Глазков//Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 6. – С. 120–124.
3. Исаков В.А. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза : [руководство для врачей] / В.А. Исаков, Ю.В. Аспель. – М.-Н. Новгород : Лань, 1999. – 168 с.
4. Малевиц Ю.К. Генитальная герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. на соискание ученой степени докт. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Ю.К. Малевиц. – М., 1996. – 36 с.
5. Schomogyi M. Herpes simplex virus-2 infection. An emerging disease? / M. Schomogyi, A. Wald, L. Corey // Infectious Disease Clinics of North America. – 1998. – Vol. 12, № 1. – P. 47–61.
6. Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций / В.А. Анохин // Казанский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 127–129.
7. Дяченко Н.С. Молекулярные основы патогенности вирусов / Н.С. Дяченко // Журнал практического врача. – 1997. – № 2. – С. 21–24.
8. Маричев І.Л. TORCH-інфекції: сучасні аспекти діагностики / І.Л. Маричев // Лабораторна діагностика. – 2004. – № 4. – С. 43–46.
9. Руденко А.О. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема / А.О. Руденко, Л.В. Муравська // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5–11.
10. Ходак Л.А. Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції / Л.А. Ходак // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 4. – С. 42–45.
11. Ходак Л.А. Цитомегаловірусна інфекція у дітей (клініка, діагностика, лікування) : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.13 «Інфекційні хвороби» / Л.А. Ходак – К., 1999. – 35 с.
12. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика герпетической инфекции / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2000. – № 1. – С. 60–61.
13. Roest R.W. Prevalence and association between herpes simplex viruses types 1- and 2-specific antibodies in attendees at a sexually transmitted disease clinic / R.W. Roest, J. Groen, P.G. Mulder // Int. Epidemiol. – 2001. – Vol. 30, № 2. – P. 580–588.
14. Corey L. The current trend in genital herpes. Progress in prevention / L. Corey // Sex. Transm. Dis. – 1994. – Vol. 21. – P. 38–44.
15. Kinghom G.R. Herpes simplex virus type 1 genital infections / G.R. Kinghom // Herpes. – 1999. – Vol. 6. – P. 4–7.
16. Lang D.J., Kummer J.F. Demonstration of cytomegalovirus in semen. N. Engl. J. Med. 1972.
17. Doble A, Harris JR, Taylor-Robinson D. Urology. 1991 Sep;38(3).
18. Strockij AV, Gavusev AA, Rubanik LV, Poleshchuk NN. Is a nonbacterial prostatitis nonbacterial? Urologia. 2015 Jul-Aug;(4).
19. Xiao J, Ren L, Lv H, Ding Q, Lou S, Zhang W, Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. Urol Int. 2013;91(4):410-6.
20. Бреусов А.А., Кульчачева Е.В., Чередищенко А.Г., Стовбун С.В. Что скрывается за диагнозом абактериальный простатит? Вестник урологии. 2017;5(2):34-41.
21. Бондаренко Г.М. Комплексне лікування геніального герпесу / Г.М. Бондаренко, Ю.В. Щербаківа, І.М. Нікітенко, Т.В. Губенко // Дерматологія та венерологія. – 2011. – № 1 (51). – С. 69–75.
22. Баринский И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение / Баринский И.Ф., Гребенюк В.Н., Каспаров А.А. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
23. Сегал А.С. Заболевания половой системы мужчин / А.С. Сегал. – М.: Икар. 2010. 232 с.
24. Посібник з хіміотерапії вірусних інфекцій: Навчально-методичний посібник для лікарів / за ред. Дзюблик І.В. – К., 2004. – 176 с.
25. Bettega J.M, Teixeira H, Bassani V.L, Barrardi C.R, Simoes C.M. Evaluation of the antiherpetic activity of standardized extracts of Achyrocline satureioides. Phytoter Res. 2004 Oct;18(10). – Pp. 819–823.
26. Derebery M.J., Fisher L.M., Iqbal Z. Randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial of famciclovir for reduction of Menieres disease symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004. Dec;131(6). – Pp. 877–884.
27. Марков І.С. Діагностика і лікування герпетических інфекцій і токсоплазмоза: (Об. ст.). – К.: Издательство «АтЭк2, 2002. – 192 с.
28. Gupta R., Wald A., Krantz E., Selke S., Warren T., Vargas-Cortes M., Miller G., Corey L. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in genital tract. J Infect Dis. 2004 Oct 15;190(8). – Pp. 1374–1381.
29. Маркин В.А. Неспецифические противовирусные препараты: надежды и реалии // Военно-мед. журн. – 2000. – № 8. – С. 51–60.
30. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов: монография. – М.: «Тридад-Х», 2002. – 136 с.
31. Этингер О.А., Никитин И.Г., Сторожак Г.И. Аутоимунные поражения щитовидной железы как осложнение терапии интерферонами хронические гепатитов // Терапевтический архив. – 1999. – № 12. – С. 69–72.
32. Запольский М.Э. Герпесвирусные заболевания (альфа-, бета-, гамма-подгруппы):научное издание/М.Э. Запольский. – Одесса; Фото-синтетика, 2010. – 285 с.
33. Самгин М.А. Простой герпес, дерматологические аспекты / М.А. Самгин, А.А. Халдин. – М.: Медпресс-ин-форм, 2002. – С. 91–92.
34. Левин А.Э. Эндогенная интерферонизация – новые возможности лекарственной терапии. Супериндуктор интерферона НЕОВИР – 2-летний опыт применения // Матер. 4-й междунар. конф. «СПИД, рак и родственные проблемы». СПб., 1996.
35. Запольский М.Э. Комплексная супрессивная терапия герпетической инфекции / М.Э. Запольский, О.Г. Михайлец, О.Л. Гоцуляк, Д.М. Запольская // Здоровье мужчины. – 2017. – № 2 (61). – С. 128–131.
36. Жданов К.В., Лобзин Ю.В. Предварительные результаты лечения неовиром больных хроническим гепатитом С // Тез. докл. семинара «Инфекционная обстановка в Ленинградской области и сопредельных территориях». – СПб., 1997. – С. 27.
37. Gretkova A., Slavina E., Leipunskaia I., Kadagidze Z. Effect of inducer neovir on the sensitivity MDR- and MDR-t- cells to antitumor drugs // Russian J. of Immunology. – 2000. – Vol. 5, № 6.
38. Запольский М.Э. Редививирующий генитальный герпес. Роль герпетической инфекции в развитии простатита / М.Э. Запольский, А.И. Фролова, Л.П. Кавтко, К.А. Борисова, В.И. Бойко, В.В. Соломаха // Здоровье мужчины. – 2013. – № 4 (47). – С. 125–131.

Статья поступила в редакцию 20.03.2020