

## АНОТАЦІЯ

*Федорів А.І.* Клініко-патогенетичні особливості хронічного абактеріального простатиту, зумовленого герпесвірусною інфекцією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Івано-Франківський національний медичний університет, Львівський національний університет імені Данила Галицького, Львів, 2020 р.

Робота присвячена удосконаленню діагностики та покращенню лікування хворих на хронічний абактеріальний простатит, зумовлений герпесвірусною інфекцією шляхом комплексного вивчення особливостей імунної відповіді пацієнтів на вірусну інфекцію, оцінки рівня цитокінів у сім'яній плазмі хворих та обґрунтуванню відповідної терапії з доведенням її ефективності.

Дослідження ґрунтується на результатах обстеження та лікування 146 хворих з хронічним абактеріальним простатитом/синдромом хронічного тазового болю ХАП/СХТБ (категорія ШБ), з них 121 пацієнт на ХАП вірусної етіології і 25 пацієнтів на ХАП невірусної етіології (IV група – відносний контроль), середній вік яких склав  $35,6 \pm 4,8$  років.

Хворі на ХАП, зумовлений герпесвірусною інфекцією, а саме 121 пацієнт були розділені на три групи порівняння, в залежності від виявленого ДНК вірусу в еякуляті. I групу пацієнтів склали 46 чоловіків з виявленими в еякуляті ДНК тільки вірусу простого герпесу 1 і 2 типів (ВПГ 1/2 типів), II групу пацієнтів – 41 чоловік з наявною в еякуляті ДНК тільки цитомегаловірусу (ЦМВ), III групу – 34 пацієнта з ураженням ДНК обох вірусів. Кожні з груп порівняння додатково розділено на 2 підгрупи, що в подальшому піддавалися різним схемам лікування. Відповідно I група порівняння: 1 підгрупа і 2 підгрупа по 23 пацієнта в кожній, II група порівняння: 1 підгрупа – 20 пацієнтів і 2 підгрупа – 21 пацієнт, III група порівняння: 1 підгрупа і 2 підгрупа – по 17 пацієнтів відповідно.

Пацієнти підгруп достовірно не відрізнялися по віку, симптоматиці та значеннях досліджуваних показників імунітету та цитокінів, наявністю віруса у сім'яній плазмі ( $p > 0,05$ ).

1 підгрупи всіх груп порівняння – отримували стандартну терапію згідно протоколу, пацієнти 2 підгрупи – стандартне лікування та додатково противірусні та імуномодулюючі препарати.

Додатково було обстежено 25 практично здорових чоловіків без будь-якої симптоматики простатиту та серонегативними до вищевказаних вірусів (V група – здорові, абсолютний контроль)

Першим етапом дослідження було визначення числа інфікованості пацієнтів на герпетичну та цитомегаловірусну інфекцію (герпесвірусну інфекцію) з верифікованим діагнозом ХАП. З цією метою ретроспективно було проаналізовано амбулаторні картки і частково обстежено 620 чоловіків віком від 30 до 45 років з ХАП у період з 2016 – 2019 роки.

В дослідження відібрано пацієнтів на хронічний абактеріальний простатит за допомогою наступних критеріїв: відсутність в анамнезі бактеріального простатиту, симптоми простатиту за допомогою шкали NIH-CPSI середнього ступеня важкості по сумі балів (S+L) оцінки загальний стану тривалістю не менше 6 місяців, в еякуляті методом ПЛР відсутність інфекцій, що передаються статевим шляхом (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*), наявність кількості лейкоцитів  $< 10$  в полі зору у хворих при мікроскопічному дослідженні секрету передміхурової залози, відсутність патогенної мікрофлори у секреті простати культуральним методом.

Критеріями включення ХАП вірусної етіології було: відсутність у сироватці крові IgM проти ВПГ 1/2 типів та ЦМВ, підвищених рівнів типових високоавідних IgG методом ІФА та виявлення методом ПЛР вірусної ДНК в еякуляті.

Для оцінки особливостей імунної відповіді пацієнтів на ХАП, зумовленого герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією проаналізовано значення секреторного імуноглобуліну А (sIgA) інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) та

інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) в еякуляті і значення інтерферон-гама (ІФН- $\gamma$ ) у сироватці крові пацієнтів.

Усі статистичні розрахунки проводилися за допомогою вбудованих ліцензійних пакетів аналізу даних та описової статистики в програмах Microsoft Excel 2007 та Statistica 10.0. Отримані в дослідженні кількісні дані спочатку перевірили на тип їх розподілу за методом Колмогорова-Смирнова і Лільєфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) та W тестом Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test). В залежності від переважаючого типу розподілу для представлення міри центральної тенденції використовували інтервали:  $M \pm SD$  (m) або  $Me$  (LQ-UQ). Оцінювали достовірність різниці даних за допомогою t-тест для залежних і незалежних вибірок, критерій знаків (Sign Test), U тест Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), дисперсійний аналіз Крускал-Уоліса та медіанний тест (Kruskal-Wallis ANOVA & Median test).

З метою оцінки ефективності застосованих методів лікування використана методика розрахунку показників відношення шансів (OR – odds ratio), зниження абсолютного ризику (ARR – absolute risk reduction), числа пацієнтів, яких необхідно лікувати для запобігання 1-го несприятливого наслідку (NNT – number needed to treat) та їх 95% довірчих інтервалів (95% CI – 95% confidential interval).

По даним проведеного обстеження виявлено, що при додатковому комплексному специфічному дообстеженні, що включало ІФА з визначенням ІgM та ІgG, авідності ІgG проти ВПГ 1/2 типів і ЦМВ в сироватці пацієнтів і додатково визначенням ДНК вірусів в еякуляті методом ПЛР у 121 пацієнта (19,5%) з усіх 620 хворих на ХАП можна було припускати про вірусну етіологію захворювання, що і склали три групи порівняння.

По даним результатів обстеження виявлено наступні значення досліджуваних показників імунітету та цитокінів сім'яної плазми пацієнтів практично здорових чоловіків, що склали групу абсолютного контролю (V група): в еякуляті ІЛ-10 –  $14,30 \pm 0,86$  пг/мл, sIgA –  $25,65 \pm 3,07$  мг/л, ІЛ-6 –  $4,55$  пг/мл та в сироватці крові значення ІФН- $\gamma$  –  $13,61$  нг/мл.

У пацієнтів на ХАП невірусної етіології (IV група – відносний контроль) виявлено наступні значення: в еякуляті ІЛ-10 –  $10,38 \pm 0,39$  пг/мл, sIgA –  $20,89 \pm 0,77$  мг/л, ІЛ-6 –  $10,15$  пг/мл та в сироватці крові значення ІФН- $\gamma$  –  $11,25$  пг/мл

Порівнюючи пацієнтів ХАП невірусної етіології (IV група – відносний контроль) та групою практично здорових чоловіків (V група – абсолютний контроль), попри наявність симптоматики простатиту у пацієнтів IV групи, виявлено достовірні нижчі значення досліджуваних показників імунітету та значення цитокінів в еякуляті пацієнтів: ІЛ-10, ІЛ-6 та sIgA в еякуляті та ІФН- $\gamma$  в сироватці крові пацієнтів.

Порівняння вищевказаних показників між пацієнтами обох контрольних груп демонструє зміни імунного захисту у пацієнтів на ХАП невірусної етіології у порівнянні зі здоровими.

Клінічною особливістю у пацієнтів на ХАП вірусної етіології у порівнянні з пацієнтами на ХАП не вірусної етіології, по шкалі NIH-CPSI виявлено, що основна ознака хронічного простатиту – болевий синдром. Зокрема у I групі це зафіксовано у 30 (65,2%) з 46 пацієнтів, у II групі болевий синдром в якості основного симптому був у 28 (68,3%) з 41 пацієнта, а у III групі – у 24 (70,6%) з 34 пацієнтів. Натомість у пацієнтів на ХАП невірусної етіології (IV група) основною ж ознакою хронічного простатиту була дизурія, що проявилися у 14 (56,0 %) з 25 пацієнтів.

Особливістю ХАП герпесвірусної етіології виявлено збільшення числа рецидивів захворювання, а саме у пацієнтів I групи порівняння – в середньому 2,7 рази на рік, у пацієнтів II групи – 2,6 рази, а у пацієнтів III групи порівняння частота загострення патології зафіксовано 3,4 рази на рік. Натомість у пацієнтів на ХАП невірусної етіології частота рецидивів в середньому становила 1,8 рази на рік.

При подальшому вивченні при порівнянні досліджуваних показників імунітету пацієнтів I, II, III груп з пацієнтами IV групи отримано достовірно нижчий рівень sIgA в еякуляті: у I групі на 12,5%, у II групі – на 10,9, у III групі – на 32,3 %.

Оцінка досліджуваного значення ІФН- $\gamma$  у сироватці крові показало його зниження у пацієнтів на ХАП вірусної етіології (I, II, III груп) порівняно з пацієнтами на ХАП невірусної етіології (IV група): у I групі на 14,0 %, у II групі на 15,3, а у III групі – на 27,5 %.

Порівняння значення цитокінів в еякуляті пацієнтів хворих на різні види ХАП виявило достовірно підвищення значення прозапального ІЛ-6 в пацієнтів на ХАП вірусної етіології: у I групі у 1,6 раза ніж у IV групи, у II групі – у 1,7 раза, у III групі – у 1,5 раза, а також зниження протизапального ІЛ-10 у пацієнтів контрольних I, II, III груп у порівнянні зі значеннями пацієнтів IV групи: у I групі на 17,5%, у II групі – на 14,0 %, у III групі – на 27,6 %, що становило статистично достовірну різницю.

Співвідношення результатів досліджуваних показників імунітету у пацієнтів I, II, III груп порівняння між собою виявило достовірно найнижче значення ІФН- $\gamma$  в сироватці крові ( $p < 0,05$ ), найнижче значення sIgA ( $p < 0,05$ ) та ІЛ-10 ( $p < 0,05$ ) в еякуляті пацієнтів III групи, де виявлено ураження обома вірусами, тобто виявлено імуносупресивний вплив герпесвірусів в залежності від виду і кількості збудників.

Вищевикладене обґрунтувало потребу в удосконаленні стандартного лікування хворих на ХАП вірусної етіології з урахуванням наявності відповідного збудника в сім'яній плазмі (еякуляті), що обумовило включення до лікування противірусних препаратів та імуномодуляторів.

Відповідно 2 підгрупа пацієнтів I групи додатково отримувала валацикловір по 500 мг 2 рази на добу 10 днів з переходом на підтримуючу терапію 500 мг 1 раз на добу ще 30 днів та паралельно з метою імуномодуляції пацієнти отримували натрію оксидигідроакридинілацетат (внутрішньом'язово по 2,0 мл (250 мг) 1 раз на добу кожні 48 годин 10 ін'єкцій). 2 підгрупа пацієнтів II групи порівняння поряд з традиційним лікуванням отримувала інозину пранобексу у дозі 50 мг/кг у 2–3 прийоми протягом 6 тижнів, а 2 підгрупа III групи пацієнтів додатково отримувала валацикловір 500 мг по 1 таблетці 2 рази на добу 10 днів з переходом на інозину пранобексу у дозі 50 мг/кг у 2 – 3 прийоми до 30 днів.

Курс лікування тривав 6 тижнів з проведенням порівняльного аналізу до та після лікування.

За результатами дослідження зафіксована позитивна динаміка після обох видів лікування в підгрупах різних груп порівняння ( $p < 0,05$ ). Проте значення sIgA у пацієнтів після удосконаленого лікування виявлено достовірно вище ніж у пацієнтів після традиційної терапії, відповідно у I групі – на 9,7% ,у II групи на 7,7%,у III групі – на 20,7 %.

Значення ІФН- $\gamma$  в сироватці крові після удосконаленого лікування у порівнянні з результатами після традиційного лікування вищі у пацієнтів I групи на 16,8 %, у II групі – на 14,4 %, у III групі – на 17,4 %.

Після удосконаленого лікування значення ІЛ-6 у пацієнтів I групи нижчі у 1,9 раза ніж після традиційного, у II групі – 1,6 раза, у III групі – у 1,7 раза, а значення ІЛ-10 відповідно вище у I групі на 8,8%, у II групі відповідно на 13,9%, а у III групі – на 24,2 %.

Після традиційного лікування значення ІФН- $\gamma$  і ІЛ-6 пацієнтів I, II, III груп, значення sIgA та ІЛ-10 пацієнтів III групи не вдалося підвищити до значення показників пацієнтів IV групи, і після лікування у цих пацієнтів утримувалася достовірна різниця показників у вищевказаних групах як і до лікування ( $p < 0,05$ ). Після ж удосконаленого лікування у пацієнтів I, II, III груп значення ІФН- $\gamma$  в сироватці крові досягнув рівня пацієнтів IV групи, що достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ), а значення sIgA, ІЛ-10 та ІЛ-6 в еякуляті пацієнтів достовірно покращився ніж у пацієнтів IV групи, чого не спостерігалось після традиційного лікування ( $p < 0,05$ ).

Зафіксовано позитивна динаміка при оцінці елімінації вірусу з сім'яної плазми (еякуляту) після традиційного і удосконаленого лікування. У I групі після традиційного лікування відсутність ДНК ВПГ 1/2 типів зафіксовано лише у 1 з 23 пацієнтів, що склало 4,3%, а у пацієнтів I групи, що отримали удосконалене лікування елімінація вірусу зафіксовано у 19 з 23 пацієнтів (82,6%). У II і III групі після традиційного лікування елімінацію збудника досягнути не вдалося у жодного пацієнта. У пацієнтів II групи після удосконаленого лікування відсутність ДНК ЦМВ з сім'яної плазми зафіксовано

у 19 з 21 пацієнта, що склало 90,4 % пацієнтів, відповідно відсутність ДНК ВПГ 1/2 типів у III групі пацієнтів виявлено у всіх 17 пацієнтів – 100%, а ДНК ЦМВ – у 16 з усіх 17 пацієнтів (94,1%).

Таким чином, підтверджена ефективність запропонованої, порівняно із традиційною, терапії ХАП вірусної етіології. Оцінка особливостей порушення досліджуваних показників імунітету і цитокінів на ХАП, вірусної етіології, показало їх інформативність щодо вибору оптимальних методів лікування й контролю його ефективності.

**Ключові слова:** хронічний абактеріальний простатит, синдром хронічного тазового болю, вірус простого герпесу 1/2 типів, цитомегаловірус, секреторний імуноглобулін А (sIgA), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), інтерлейкін 10 (ІЛ-10), інтерферон гама (ІФН- $\gamma$ ).

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Литвінець Є.А. Етіопатогенетичні особливості діагностики, перебігу та лікування хронічного абактеріального простатиту / Є. А. Литвінець, **А. І. Федорів** // Галицький лікарський вісник. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 44 – 47. *(Особистий внесок – приймав участь зборі клінічного матеріалу, верифікації лабораторних даних та формуванні заключень).*
2. Литвінець Є.А. Роль герпетичної інфекції у розвитку хронічного абактеріального простатиту / Є. А. Литвінець, **А. І. Федорів** // Здоров'є мужчини – 2018. – № 2(65) – С. 31 – 33. *(Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел та організації дослідження, написанні статті, формулюванні заключень).*
3. Litvinets YeA., **Fedoriv AI.** Herpes virus infection in the etiology of chronic nonbacterial prostatitis. Znanstvena misel. 2018; 25: 36 -39. *(Особистий внесок – приймав участь зборі клінічного матеріалу, верифікації лабораторних даних та формуванні заключень).*
4. Литвінець Є.А. Особливості діагностики хронічного абактеріального простатиту вірусної етіології/ Є. А. Литвінець, **А. І. Федорів** // Урологія – 2018. – № 4(87) – С. 59 – 63. *(Особистий внесок – зібрав клінічний та лабораторний матеріал, виконав статистичну обробку та аналіз результатів).*
5. Литвінець Є.А. Цитомегаловірусна інфекція. Нове в етіології хронічного абактеріального простатиту / Є. А. Литвінець, **А. І. Федорів** // “Art of Medicine” – 2019. - № 1(9) січень – березень - С. 76 – 79. *(Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, провів оцінку результатів, взяв участь у формулюванні заключень та публікації статті).*
6. **Федорів А. І.** Стан імунітету у пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом, зумовленим герпесвірусною інфекцією /**А. І. Федорів** // Урологія – 2019. – № 4(19) – С. 414 – 419. *(Особистий внесок – проаналізував літературні джерела, брав участь у підготовці та обробці лабораторного матеріалу, провів статистичну обробку та оцінку результатів, підготував статтю до друку).*
7. Горпинченко І.І. Клініко-імунологічне обґрунтування лікування хворих на хронічний абактеріальний простатит/синдром хронічного тазового болю, зумовлений герпесвірусною інфекцією/ І.І. Горпинченко, **А.І. Федорів**// Здоров'є мужчини – 2019. – № 4(71) – С. 27 – 33. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, написанні і публікації статті).*



8. **Федорів А.І.** Особливості лікування хронічного абактеріального простатиту/синдрому хронічного тазового болю (категорія ПБ), зумовленого герпетичною інфекцією/ А.І. Федорів, В.І Тріщ// Здоровье мужчины – 2020. – № 1(72) – С. 50 – 51. *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

## ANNOTATION

Clinical and pathogenetic peculiarities of chronic nonbacterial prostatitis, clothed herpes infection - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript

Dissertation for conferring candidate's degree of medical sciences in speciality 14.01.06 – “Urology”. Ivano-Frankivsk National Medical University, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2020.

The work is devoted to improving the diagnosis and treatment of patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (category IIIB) (CNP/CPSS) by comprehensive study of the immune response of patients to viral infection, assessment of cytokines in the seminal plasma of patients and justification of appropriate therapy.

The study is based on the results of examination and treatment of 146 patients with CNP/CPSS (category IIIB), including 121 patients with CNP of viral etiology and 25 patients with non-viral CNP (group IV – relative control), mean age which amounted to  $35.6 \pm 4.8$  years

Patients with viral CNP, namely 121 patients were divided into three comparison groups, depending on the detected DNA of the virus in the ejaculate. The first group of patients consisted of 46 men with only herpes simplex virus types 1 and 2 (HSV 1/2 types) detected in the ejaculate, the second group of patients – 41 people with only cytomegalovirus (CMV) DNA present in the ejaculate, the third group – 34 patients with DNA damage of both viruses. Each of the comparison groups was further divided into 2 subgroups, which were subsequently subjected to different treatment regimens. Respectively, comparison group I: 1 subgroup and 2 subgroups of 23 patients each, comparison group II: 1 subgroup – 20 patients and 2 subgroup - 21 patients, comparison group III: 1 subgroup and 2 subgroup – 17 patients, respectively.

Patients in the subgroups did not differ significantly in age, symptoms and immune and cytokine status, the presence of the virus in seminal plasma ( $p > 0.05$ ).

1 subgroup of all comparison groups – received standard therapy, patients of subgroup 2 - standard treatment and additional antiviral and immunomodulatory drugs.

Additionally, 25 virtually healthy men without any symptoms of prostatitis and seronegative for the above viruses were examined (group V – healthy, absolute control)

The first step in the study was to determine the number of patients infected with herpes and cytomegalovirus infection with a verified diagnosis of CNP. To this end, outpatient cards were retrospectively analyzed and 620 men aged 30 to 45 with CNP in the period from 2016 to 2019 were partially examined.

The study selected patients with chronic abacterial prostatitis using the following criteria: no history of bacterial prostatitis, symptoms of prostatitis using the NIH-CPSI scale of moderate severity by the sum of points (S+L) assessment of general condition lasting at least 6 months in ejaculate method PCR, the absence of sexually transmitted infections (*Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis*), the presence of the number of leukocytes <10 in the field of view in patients with microscopic examination of prostate secretion, the absence of microgenic culture method.

The diagnosis of CNP of viral etiology was verified on the basis of additional criteria: the absence of serum IgM against HSV 1/2 types and CMV, elevated levels of typical high-grade IgG by ELISA and PCR detection of viral DNA in ejaculate.

To assess the immune response of patients with HAP caused by herpes and cytomegalovirus infection, the levels of secretory immunoglobulin A (sIgA), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 10 (IL-10) in ejaculate and the level of interferon-gamma (IF) serum of patients.

All statistical calculations were performed using the built-in licensed data analysis and descriptive license packages in Microsoft Excel 2007 and Statistica 10.0. The quantitative data obtained in the study were first verified by the type of Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality and the Shapiro-Wilk's W test. Depending on the predominant type of distribution, intervals were used to represent the measure of central tendency:  $M \pm SD$  (m) or Me (LQ-UQ). The significance of the difference in the data was evaluated using the t-test for dependent and independent samples, the Sign test, the Mann-Whitney U test, the Kruskal-Wallis analysis of variance and the median (Kruskal-Wallis ANOVA & Median test).

In order to evaluate the effectiveness of the treatment methods used, the technique of calculating odds ratio, absolute risk reduction, the number of patients who need to be treated to prevent the first adverse effect (NNT - number needed to treat) and their 95% confidence intervals (95% CI - 95% confidential interval).

According to the survey, it was found that an additional complex specific follow-up, which included ELISA with IgM and IgG, avidity of IgG against HSV 1/2 types and CMV in the serum of patients and determination of viral DNA in ejaculate by PCR in 121 patients (19,5%) of all 620 patients with HAP could be assumed about the viral etiology of the disease, which amounted to three groups of comparisons.

According to the results of the examination revealed the following values of the studied indicators of immunity and cytokines of seminal plasma of patients of almost healthy men who were in the group of absolute control (group V): in ejaculate IL-10 –  $14.30 \pm 0.86$  pg/ml, sIgA –  $25.65 \pm 3.07$  mg/l, IL-6 – 4.55 pg/ml and in the serum IFN- $\gamma$  value – 13.61 ng / ml.

In patients with HAP of non-viral etiology (group IV - relative control) the following values were found: in ejaculate IL-10 –  $10.38 \pm 0.39$  pg/ml, sIgA –  $20.89 \pm 0.77$  mg/l, IL-6 – 10.15 pg/ml and in the serum value of IFN- $\gamma$  – 11.25 pg/ml.

Comparing patients with CNP of non-viral etiology (group IV - relative control) and a group of healthy men (group V - absolute control), despite the presence of symptoms of prostatitis in patients of group IV, found significantly lower values of immune parameters and cytokines in ejaculate patients: IL-10, IL-6 and sIgA in ejaculate and IFN- $\gamma$  in patients' serum.

Comparison of the above indicators between patients of both control groups shows changes in immune protection in patients with HAP of non-viral etiology compared with healthy ones.

A clinical feature of patients with CNP of viral etiology in comparison with patients with nonviral CNP, the NIH-CPSI scale revealed as the main sign of chronic prostatitis-pain. In particular, in group I with viral CNP it was recorded in 30 (65.2%) of 46 patients, in group II pain as the main symptom was in 28 (68.3%) of 41 patients, and in group III – in 24 (70.6%) of 34 patients. In contrast, in patients with

HAP of non-viral etiology, the main symptom of chronic prostatitis was mainly dysuria, which occurred in 14 (56.0%) of 25 patients.

The peculiarity of viral CNP revealed an increase in the number of recurrences of the disease, namely in patients of group I comparison - on average 2.7 times a year, in patients of group II - 2.6 times, and in patients of group III comparison the frequency of exacerbation was recorded 3.4 times for a year. In contrast, in patients with nonviral CNP, the recurrence rate averaged 1.8 times per year.

In a further study comparing individual immune parameters of patients of groups I, II, III with patients of group IV obtained a significantly lower level of sIgA in group I by an average of 12.5%, in group II on average by 10.9%, in group III – 32.3.

Analysis of IFN- $\gamma$  revealed a reduced level in patients with viral CNP (groups I, II, III) compared with patients with nonviral CNP (group IV): in I group lower on average by 14.0%, in group II by 15,3%, and in group III - 27.5%.

When assessing the level of cytokines in the ejaculate of patients with viral and non-viral CNP revealed a significantly increased level of proinflammatory IL-6 in the ejaculate of patients in group I on average 1.6 times than in group IV, in group II almost 1.7 times, in group III – almost 1.5 times, evaluation of the level of anti-inflammatory IL-10 showed a reduced level of cytokine in patients of groups I, II, III with indicators of group IV, respectively, in group I lower by an average of 17.5%, in group II lower by 14.0%, in group III by almost 27.6%.

The ratio of the results of the studied selected indicators of immunity in patients of I, II, III comparison groups revealed significantly lower levels of IFN- $\gamma$  in blood serum ( $p < 0.05$ ), the lowest level of sIgA ( $p < 0.05$ ) and IL-10 ( $p < 0.05$ ) in ejaculate in patients of group III, where the lesions of the prostate were detected by both viruses, ie the dependence of the amount of the pathogen and the level of immunosuppression of patients.

The above justified the need to improve the standard treatment of patients with CNP of viral etiology, taking into account the presence of the relevant pathogen in the seminal plasma (ejaculate), which led to the inclusion in the treatment of antiviral drugs and immunomodulators.

Accordingly, 2 subgroups of patients of group I additionally received valaciclovir 500 mg 2 times a day for 10 days with the transition to maintenance therapy 500 mg once a day for another 30 days and in parallel for immunomodulation patients received sodium oxodihydroacridinyl acetate (intramuscularly 2.0 ml (250 mg) once daily for 48 injections every 48 hours). Subgroup 2 of patients of the second comparison group received inosine pranobex at a dose of 50 mg / kg in 2-3 doses for 6 weeks, and 2 subgroup of group III patients additionally received valaciclovir 500 mg 1 tablet 2 times a day for 10 days with transition on inosine pranobex at a dose of 50 mg / kg in 2 - 3 doses for up to 30 days.

The course of treatment lasted 6 weeks with comparative analysis before and after treatment.

According to the results of the study, positive dynamics was recorded after both types of treatment in subgroups of different comparison groups ( $p < 0.05$ ). However, the level of sIgA in patients after advanced treatment was significantly higher than in patients after traditional therapy, respectively, in group I on average by 9.7%, in group II by 7.7%, in group III by 20.7%.

The value of IFN- $\gamma$  in the serum after improved treatment compared with the results after traditional treatment increased in patients of group I by an average of 16.8%, in group II by 14.4%, in group III by 17.4%. After improved treatment, the value of IL-6 in patients of group I improved almost 1.9 times than after traditional, in group II almost 1.6 times, in group III - 1.7 times and the level of IL-10, respectively, increased in group I by an average of 8.8%, in group II by 13.9%, and in group III - almost 24.2%.

After traditional treatment, the level of IFN- $\gamma$  and IL-6 of patients of groups I, II, III, the values of sIgA and IL-10 of patients of group III could not be brought closer to the level of patients of group IV, and after treatment these patients had a significant difference in the above groups as before treatment ( $p < 0.05$ ). After improved treatment in patients of groups I, II, III, the level of IFN- $\gamma$  in the serum reached the level of patients in group IV, which did not differ significantly ( $p > 0.05$ ), and the level of sIgA, IL-10 and IL-6 in ejaculate patients significantly improved

than in patients of group IV, which was not observed after traditional treatment ( $p < 0,05$ ).

Positive dynamics was observed in the assessment of elimination of the virus from seminal plasma (ejaculate) after traditional and advanced treatment. In group I after traditional treatment, the absence of HSV type 1/2 DNA was recorded in only 1 of 23 patients, which was 4.3%, and in patients of group I, who received advanced treatment, virus elimination was recorded in 19 of 23 patients (82.6%). In groups II and III, after traditional treatment, the elimination of the pathogen was not achieved in any patient. In patients of group II after advanced treatment, the absence of CMV DNA from seminal plasma was recorded in 19 of 21 patients, which was 90.4% of patients, respectively, the absence of HSV type 1/2 in group III patients was found in all 17 patients - 100% and CMV DNA in 16 of all 17 patients (94.1%).

Thus, the effectiveness of the proposed, compared to traditional, therapy of HAP of viral etiology is confirmed. The obtained data of the peculiarities of violation of certain indicators of immunity and cytokines to viral CPN, provides a differentiated choice of the scheme adequate to the identified clinical and laboratory changes.

Keywords: chronic nonbacterial prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, herpes simplex virus type 1/2, cytomegalovirus, secretory immunoglobulin A (sIGA), interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), gamma interferon (IFN- $\gamma$ ).