

DOI: 10.26693/jmbs03.04.156

УДК 616.31-002-053.6:615.2

Хміль Е. В., Хміль Д. А.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ПОДРОСТКОВ

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина

khmilelena@gmail.com

У пациентов с рецидивирующим герпетическим стоматитом имеются существенные изменения местного иммунитета ротовой полости. Результаты исследований показали, что развитие основного симптомокомплекса заболевания на слизистой оболочке полости рта, количество обострений и длительность ремиссии связаны с изменением состояния местного иммунитета полости рта подростков. Циклоферон стимулировал защитные механизмы ротовой полости, воздействуя на её иммунный статус. Ингибирование циклофероном персистентного потенциала внутриклеточных патогенов способствовало их элиминации при острых и хронических инфекционных процессах.

В статье описаны возможности использования иммунокорректирующих препаратов, обладающих противовирусным действием, для лечения инфекционных процессов в ротовой полости. Изучены особенности применения циклоферона в детской стоматологии, приведена его терапевтическая эффективность в лечении рецидивирующего герпетического стоматита у подростков.

Ключевые слова: подростки, рецидивирующий герпетический стоматит, циклоферон.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом комплексной НИР ВГУЗУ «УМСА» МОЗ Украины «Розробка методів корекції кісткового метаболізму при проведенні лікувально-профілактичних заходів у дітей з карієсом зубів, флюорозом, зубощелепними аномаліями», № государственной регистрации 0107U000907. НИРАМН.067.07.

Введение. Герпетическая инфекция в последнее десятилетие является одной из наиболее часто встречающихся инфекций у детей и подростков. Это объясняется не только широкой распространенностью вируса герпеса, но и особенностями становления, развития и функционирования иммунной системы ребёнка [1, 12].

При всех хронических заболеваниях с персистенцией, в том числе и при герпесе, развивается целый ряд иммунодефицитных состояний, обусловленных угнетением определённых звеньев иммунной системы и её неспособностью элиминировать вирус из организма. В тех случаях, когда система иммунной защиты не в состоянии выполнять свои основные функции и адекватно реагировать на стимуляцию, возникает генерализация инфекционного процесса [1, 12]. Вируснейтрализующие антитела, сохраняющиеся в течение всей жизни человека, препятствуют распространению вируса, но, к сожалению, не защищают от рецидива [4].

Имеются убедительные доказательства того, что при хронических вирусных инфекциях в организме формируется пожизненная иммуносупрессия, в результате чего ребёнок становится вирусоносителем. У 30–50% детей, перенёсших острый герпетический стоматит, наблюдается рецидив инфекции на протяжении первых 2–3 лет, так называемый рецидивирующий герпетический стоматит (РГС).

Вирус герпеса, как и многие другие вирусы, способен блокировать первичный неспецифический иммунный ответ фагоцитов и подавлять синтез интерферона (ИФН), что приводит к усугублению иммунодефицита: угнетению функции макрофагов и нейтрофилов, блокаде рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО), возникновению лимфопении, нарушению механизмов клеточной дифференцировки в системе Т- и В-лимфоцитов.

Активная выработка ИФН – залог устойчивости организма к возникновению заболевания и быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения, в то время как сниженный иммунный статус и развивающиеся на фоне хронических персистирующих инфекций иммунодефицитные состояния существенно снижают выработку местных факторов защиты в ротовой полости [2, 8]. ИФН не действует непосредственно на вирус, но

под его влиянием клетка становится более резистентной к инфекции [2, 12].

В последнее десятилетие в клинике довольно широко используется синтетический низкомолекулярный препарат циклоферон (ЦК), стимулирующий синтез эндогенных ИФН. Это растворимый гетероароматический низкомолекулярный синтетический индуктор ИФН, аналог природного алкалоида из культуры *Citrus grandis*, относящийся к классу акриданонов [6, 8, 11]. Под его влиянием иммунокомпетентные клетки инициируют выработку раннего ИФН I и II типов (пик продукции приходится на 8 часов от момента введения препарата). Кроме того, акридонуксусная кислота вызывает дозозависимое специфическое ингибирование ключевого внутриклеточного фермента цАМФ-фосфодиэстеразы, что приводит к снижению образования в клетке цАМФ, и, соответственно, повышает чувствительность клеток к антигенному и митогенному воздействию [8].

Считают, что в острый период вирусной инфекции необходимо применять прямые ингибиторы репликации вируса, уменьшая тем самым вирусемию. Хотя после купирования острых явлений рекомендуют использовать индукторы ИФН для стимуляции процессов активации иммунной защиты и сероконверсии [5].

Цель исследования - изучение терапевтической эффективности ЦК в лечении РГС подростков со средней степенью тяжести РГС.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 30 подростков в возрасте от 12 до 16 лет на протяжении 36 месяцев: 10 из них (контрольная группа) здоровы; у 20 был установлен диагноз рецидивирующий герпетический стоматит. Для оценки состояния местного иммунитета полости рта у всех групп пациентов определяли содержание секреторного IgA (sIgA), IgA, IgG в реакции радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини, а так же уровень лизоцима и концентрацию β -лизинов в ротовой жидкости, как до начала лечения, так и после его окончания [3, 7, 10]. Сбор ротовой жидкости осуществляли утром, натощак. Состояние кожи лица, красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта (СОПР) оценивали с помощью общепринятого стоматологического обследования, которое включало клинические и функциональные методы по стандартной методике. Оценку терапевтической эффективности циклоферона проводили так же по результатам динамического наблюдения за течением заболевания и по данным иммунологического исследования [3, 10].

Подростков в период обострения РГС лечили циклофероном по общепринятой схеме лечения

герпетической инфекции [2, 4, 12] в таблетированной форме (по 2–4 таблетки 0,15 г 1 раз в день за полчаса до еды по стандартной схеме: 1-й, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-й дни – всего на курс терапии 20–40 таблеток (3–6 г) в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания). На поражённые участки дополнительно наносили 5% линимент циклоферона 3–5 раз в сутки на протяжении 5–7 дней [4, 6].

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие было получено у родителей каждого участника исследования.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики [9].

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ результатов исследования показал, что возникновение и развитие основных проявлений РГС на СОПР, число периодов обострений и их продолжительность, а так же длительность ремиссии связаны с изменением состояния местного иммунитета полости рта подростков.

У пациентов с РГС наблюдались существенные изменения в системе местного иммунитета полости рта (**табл.**). Так, в их ротовой жидкости до приёма циклоферона определялось повышенное содержание всех исследуемых показателей по сравнению со здоровыми подростками.

Таблица – Влияние циклоферона на показатели местного иммунитета полости рта у подростков, больных рецидивирующим герпетическим стоматитом ($M \pm m$)

Исследуемые показатели ротовой жидкости	Здоровые подростки (n=10)	Подростки с РГС (n=20)	
		до лечения циклофероном (n = 10)	после лечения циклофероном (n = 10)
Лизоцим (мкг/мл)	494,2 ± 6,4	516,7 ± 2,9	582,0 ± 6,8**
sIgA (г/л)	0,308 ± 0,014	0,311 ± 0,011	0,350 ± 0,007*
IgA (г/л)	0,224 ± 0,004	0,240 ± 0,003	0,234 ± 0,004*
IgG (г/л)	0,498 ± 0,005	0,468 ± 0,005	0,496 ± 0,006
β -лизин (отн.ед.)	21,3 ± 0,7	22,6 ± 0,8	23,1 ± 0,3*

Примечания: * – достоверность отличий по сравнению с показателями до лечения, $p < 0,05$; ** – достоверность отличий по сравнению с показателями до лечения, $p < 0,001$.

Можно предположить, что более высокий уровень лизоцима в ротовой жидкости пациентов с РГС связан с защитно-компенсаторным повышением его секреции эпителиоцитами слюнных протоков, клетками макрофагальной системы и нейтрофилами, эмигрировавшими в полость рта из элементов поражения СОПР в ответ на развитие воспалительных явлений в полости рта, вызванных персистенцией вируса герпеса в организме подростков. Лизоцим является одним из факторов неспецифической защиты, который продуцируется фагоцитами и препятствует проникновению чужеродных антигенов во внутреннюю среду организма. Он непосредственно стимулирует фагоцитоз, способствует распознаванию антигенов, увеличивает кооперативные функции Т-субпопуляции лимфоцитов, усиливает бактериологические и антиадгезивные свойства sIgA [3, 7].

Уровень sIgA в значительной мере отражает активность секреторных механизмов системы иммунитета слизистых оболочек, так называемого мукозального иммунитета sIgA, является биологическим маркером, который выявляет изменения системы регуляции организма в ответ на агрессивные факторы внешней среды. Вероятно, в начале активируется синтез sIgA, потом, по мере нарушения регенерации эпителия СОПР, активируется синтез IgG-продуцирующих клеток и, как следствие этого, непосредственное повышение уровня IgG в ротовой жидкости у пациентов с РГС [7].

У подростков, больных РГС, после окончания приёма ЦК определялся достоверный прирост титра β -лизинов ($p < 0,001$), лизоцима ($p < 0,001$), sIgA ($p < 0,05$), IgA ($p < 0,05$), не достоверно повышался уровень IgG в ротовой жидкости по сравнению с теми же показателями до начала лечения. Он активировал выработку и стимулировал действие как специфических (sIgA), так и неспецифических (лизоцим) факторов гуморального иммунитета, обеспечивая противовирусную и антимикробную защиту ротовой полости [6, 8, 12]. Определение статуса мукозального иммунитета имеет существенное значение для диагностики и контроля, в том числе и заболеваний полости рта [7, 10].

Местное применение линимента циклоферона препятствовало вторичному инфицированию эрозий и образованию афт на СОПР, эффективно активировало местные факторы защиты, предотвращало её пересыхание и дальнейшее травмирование. Благодаря использованию геля уменьшался диаметр перифокального воспаления

вокруг афт, исчезала отечность, ускорялась эпителизация. Практически на следующие сутки с момента начала приёма препарата у всех подростков полностью прекратились болевые ощущения на красной кайме губ и на прилегающих к ней участках кожи. Так же было установлено сокращение сроков лечения РГС в среднем на 2–3 суток по сравнению с традиционной симптоматической терапией. Следовательно, наиболее эффективно применять комбинацию общего и местного использования препарата для достижения оптимального результата лечения иммунокорректором.

Но самым важным результатом лечения стало отсутствие рецидива на протяжении 16–36 месяцев в зависимости от степени тяжести РГС, при этом продолжительность ремиссии увеличилась в 1,5–2,4 раза.

Следовательно, проведенный курс лечения приводил к нормализации иммунологических показателей ротовой жидкости, стимулировал защитные механизмы ротовой полости, способные противостоять вирусной и микробной агрессии. Таким образом, применение препарата является обоснованным и перспективным в качестве как основного (базисного), так и дополнительного лекарственного средства при проведении курса иммуноориентированной терапии РГС и других инфекционно-воспалительных заболеваний СОПР у детей и подростков.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных иммунокорректирующих свойствах циклоферона, который стимулирует защитные механизмы ротовой полости, рационально и эффективно воздействуя на её иммунный статус, что позволяет противостоять вирусной и микробной агрессии. Показана высокая результативность применения ЦФ в качестве средства экстренной терапии РГС по указанной схеме, как в таблетированной форме, так и в виде линимента. Анализ клинических и иммунологических показателей так же продемонстрировал эффективность предложенной схемы лечения РГС.

Перспективы дальнейших исследований. Изучение состояния местного иммунитета полости рта указывает на необходимость дальнейшего поиска новых подходов к лечению и профилактике вирусных заболеваний СОПР у детей и подростков, больных РГС. Арсенал иммунокорректирующих препаратов, а также спектр их использования в детской стоматологии в будущем будет значительно расширен.

References

1. Borovikova EV. Gerpeticheskaya infektsiya. 2000. Available from: www.infectology.ru/RUK/herpes/index.asp [Russian].

2. Ershov FI, Romantsov MG. *Lekarstvennyye sredstva. primenyayemyye pri virusnykh zabolovaniyakh*: Rukovodstvo dlya vrachey. M: Media, 2007. 363 s. [Russian].
3. Dolgov VN, Morozova VG, Martsishevskaya RK, i dr. *Kliniko-diagnosticheskoye znachenije laboratornykh pokazateley*. Moskva, 1995. 215 s. [Russian].
4. Kaskova LF, Khmil EV, Khmil DA, i dr. Obosnovaniye primeneniya tsikloferona v lechenii retsidiviruyushchego gerpeticheskogo stomatita u detey i podrostkov. *Aktualnyye problemy stomatologii detskogo vozrasta: sbornik nauchnykh statey V regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem po detskoj stomatologii*. Khabarovsk, 2015. s 110-5. [Russian].
5. Kramarev SO, Savichuk NO, Platna LA. Suchasni pidkhodi do protiretsidivnoi terapii herpesu shkiri ta slizovoi obolonki porozhnini rota. *Pedriatriya. Akusherstvo. Ginekologiya*. 2000; 3: 23-6. [Ukrainian].
6. *Liniment tsikloferona – opyt primeneniya v klinike: Metodicheskiye rekomendatsii dlya vrachey*. Pod red MG Romantsova, YuV Aspelya. SPb: NTFF Polisan, 2001. 108 s. [Russian].
7. Mikrobiologiya i immunologiya dlya stomatologov. Pod. red RDzh Lamonta, MS Lantts, RA Berne, i dr. M, 2010. 504 s. [Russian].
8. Romantsov MG, Melnikova IYu, Smagina AH, i dr. Effektivnost tsikloferona i otsenka ego bezopasnosti pri respiratornykh virusnykh infektsiyakh u detey. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2012; 2: 208–14. [Russian].
9. Sergiyenko VI, Bondareva IB. *Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh*. M: GEOTAR Media, 2006. 304 s. [Russian].
10. Totolyan AA, Marficheva NA, Totolyan NA. *Immunoglobulin v klinicheskoy i laboratornoy diagnostike*. SPb: NTFF Piter, 1996. 28 s. [Russian].
11. Khmil OV. Efektivnist zastosuvannya tsikloferonu pri likuvanni zapalnikh zakhvoryuvan parodonta u pidlitkiv. *Aktualni problemi suchasnoi meditsini: Visnik Ukraïnskoi medichnoi stomatologichnoi akademii*. 2012; 2 (4/97): 278-81. [Ukrainian].
12. Rakhmanova AG, Kirpichnikova GI, Neverov VA, i dr. *Etiopatogenez. laboratornaya diagnostika i terapiya herpesvirusnykh infektsiy*. SPb: NTFF Polisan, 2003. 47 s. [Russian].

УДК 616.31-002-053.6:615.2

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИКЛОФЕРОНУ В ЛІКУВАННІ РЕЦИДИВУЮЧОГО ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ У ПІДЛІТКІВ

Хміль О. В., Хміль Д. О.

Резюме. У пацієнтів з рецидивуючим герпетичним стоматитом існують суттєві зміни місцевого імунітету ротової порожнини. Результати досліджень вказують, що розвиток основного симптомокомплексу хвороби слизової оболонки ротової порожнини, кількість загострень та тривалість ремісії чітко пов'язані зі змінами стану місцевого імунітету порожнини рота підлітків. Циклоферон стимулював захисні механізми порожнини рота, впливаючи на її імунний статус. Інгібування циклофероном персистентного потенціалу внутрішньоклітинних патогенів сприяло їх елімінації при гострих та хронічних інфекційних процесах.

Описані можливості застосування імунокоригуючих засобів, що мають противірусну дію, для лікування інфекційних процесів в ротовій порожнині. Вивчені особливості застосування циклоферона в дитячій стоматології, наведена його терапевтична ефективність в лікуванні РГС у підлітків.

Ключові слова: підлітки, рецидивуючий герпетичний стоматит, циклоферон.

UDC 616.31-002-053.6:615.2

Therapeutic Efficiency of Cyclopheron in Treating Recurrent Herpesic Stomatitis in Adolescents

Khmil O., Khmil D.

Abstract. In the last decade the clinic widely uses cyclophorone, stimulating the synthesis of endogenous interferons (IFN). Under the influence of cycloferon, immunocompetent cells initiate the development of early IFN. It is believed that after cupping of acute events it is advisable to use IFN inducers to stimulate the processes of immune protection and seroconversion activation.

The purpose of the study was to study the therapeutic efficacy of cycloferon in the treatment of recurrent herpetic stomatitis, the development of treating regimen for adolescents with varying severity of recurrent herpetic stomatitis.

Material and methods. We examined 20 adolescents aged 12 to 16 years for 36 months: 10 of them (control group) are healthy; in 10 – a recurrent herpetic stomatitis was diagnosed. To assess the state of local immunity in the oral cavity, the content of secretory IgA (sSigA), IgA, IgG, as well as the level of lysozyme and the concentration of β -lysines in the oral fluid was determined in all groups of patients both before and after treatment.

Results and discussion. Patients with recurrent herpetic stomatitis were treated with cycloferon in a tablet form according to the scheme, depending on the age and severity of the disease. In addition 5% liniment of cycloferon was applied 3–5 times a day for 5–7 days to the affected areas during the exacerbation.

Analysis of the results showed that the occurrence and development of the main manifestations of recurrent herpetic stomatitis on the oral mucosa, the number of periods of exacerbations and their duration, as well as the duration of remission are associated with a change in the state of local immunity in the mouth of adolescents.

Conclusions. The obtained results testify to the expressed immunocorrecting properties of cycloferon, which stimulates the defense mechanisms of the oral cavity, rationally and effectively affecting its immune status, which allows resisting viral and microbial aggression. The high efficacy of cycloferon in both tableted dosage form and 5% liniment as an emergency therapy for relapsing herpetic stomatitis was experimentally proved, with an increase in the level of sIgA and IgG, lysozyme and β -lysine. Analysis of clinical and immunological parameters demonstrated the effectiveness of the proposed treatment regimen in case of recurrent herpetic stomatitis.

Keywords: teenagers, recurrent herpetic stomatitis, cycloferon.

Стаття надійшла 20.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування