

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКОПІДУ В КОМПЛЕКСНІЙ  
ТЕРАПІЇ ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ****В.А.Макаревич***ДЗ "Луганський державний медичний університет"***Вступ**

Виходячи з сучасних уявлень щодо патогенезу герпесу, як інфекції з хронічним рецидивуючим перебігом та тривалою персистенцією, визначається необхідність застосування імунотропного лікування. Противірусні засоби придушують розмноження збудника, але кінцева елімінація його з організму є результатом захисних сил організму. Тому на фоні імунної недостатності або зниженої імунної реактивності, етіотропні препарати недостатньо ефективні, а оптимальний клінічний ефект досягається лише при наявності синергізму між дією захисних сил організму і противірусними препаратами [1, 3, 4, 8, 12].

Розробка ефективних методів проти рецидивного лікування герпетичної інфекції залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Збільшення рецидивних форм герпесвірусної інфекції, ризик формування генералізації інфекційного процесу спонукають до вивчення патогенетичних механізмів захворювання з метою підвищення протирецидивного лікування. Найбільш ймовірною формою герпетичної інфекції є стоматит. Висока ймовірність ураження саме слизової оболонки ротової порожнини (СОРП) вірусом простого герпесу (ВПГ) зумовлена порушенням її цілісності та недостатністю місцевого імунітету [6, 11, 14, 16, 17].

Лікопід є синтетичним препаратом, а його вплив на організм людини наближається до процесу натуральної імунорегуляції, з чим пов'язана його добра переносимість. Імуномодулятор лікопід підвищує цитотоксичну дію макрофагів та натуральних кілерів, суттєво посилює їх здібність знищувати вірус інфіковані клітини - головний шлях дисемінації збудника в організмі [2,7,9,10,13,15].

**Метою** дослідження було вивчення ефективності лікопіду за динамікою інтерферонового статусу - активності СІФ, сти-

мульованої продукції лейкоцитарних ІФН і концентрації  $\alpha$ -IFN і  $\gamma$ -IFN у сироватці крові та ротоглотковому секреті у хворих на герпетичний стоматит.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментами НДР "Імунологічні механізми патогенезу хронічних та рецидивуючих інфекцій, імунокорекція та імунореабілітація" (№ держреєстрації 0105U002307) та "Імунні порушення та оптимальні методи імунокорекції та імунореабілітації у хворих з герпетиформними вірусними захворюваннями слизових оболонок" (№ держреєстрації 0111U005620).

### **Матеріали та методи дослідження**

Під нашим наглядом знаходилося 86 хворих на герпетичний стоматит (ГС) віком від 20 до 53 років. Діагноз ГС встановлювали на підставі оцінки даних анамнезу, клінічної картини захворювання, результатів додаткових лабораторних методів діагностики - наявність специфічних антитіл до ВПГ I та II типу у сироватці крові, а також вірусного ДНК у ротоглотковому секреті (РГС) за даними полімеразно-ланцюгової реакції.

Всі обстежені розподілені на дві групи - основну (42 хворих) та група зіставлення (44 осіб), які рандомізовані за віком, статтю, частотою виникнення рецидивів хвороби. Всі хворі в гострий період хвороби отримували лікування протівірусні та симптоматичні засоби, а також СОРП обробляли антисептиками. Хворі основної групи додатково до загальноприйнятої терапії використовували лікопід по 10 мг одноразово сублінгвально, протягом 10 днів.

Інтерфероновий статус оцінювали за рівнем сироваткового ІФН (СІФ), концентрацією циркулюючих  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН у сироватці крові та ротоглотковому секреті (РГС). Вивчали стимульовану продукцію  $\alpha$ -ІФН і  $\gamma$ -ІФН, індуковану мітогеном. Дослідження проводили за допомогою сертифікованих тест систем виробництва НПО "Диагностические системы" (РФ - Нижній Новгород). Концентрація інтерферонів ( $\alpha$ -IFN та  $\gamma$ -IFN) у РГС проводили у хворих на ГС із застосуванням імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем для визначення  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН виробництва НПО " ProCon" (РФ- СПб). Результати оцінювали на ІФА "Labline-022" фірми "Labline Diagnostics" (Австрія).

Дослідження інтерферонового статусу проводили в динаміці - на 1-2 хвороби (в гострий період хвороби) і на 11-13 день (після завершення лікування). Обробку одержаних результатів здійснювали з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windows professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Srtat [5].

### **Отримані результати та їх обговорення**

В гострий період ГС в обох групах обстежених спостерігалось зростання рівня СІФ. В гострий період герпесвірусної інфекції СОРП його рівень складав у середньому  $12,8 \pm 2,7$  МО/мл в основній групі і групі зіставлення -  $13,1 \pm 2,8$  МО/мл (при нормі  $3,7 \pm 1,1$  МО/мл, а межі коливань 2-8 МО/мл;  $P < 0,05$ ) (табл.).

Рівень  $\alpha$ -ІФН у сироватці крові обстежених на ГС був у середньому в 1,63 рази нижче норми і становив  $23,3 \pm 3,3$  пг/мл і у хворих групи зіставлення -  $24,2 \pm 3,2$  пг/мл, тобто менше стосовно норми в 1,57 рази ( $P > 0,05$ ) відповідно (при нормі  $37,9 \pm 1,4$ ;  $P < 0,05$ ). У хворих з герпесвірусною інфекцією СОРП до початку лікування спостерігалась знижена концентрація сироваткового  $\gamma$ -ІФН, його рівень був у хворих основної групи дорівнював  $21,5 \pm 1,9$  пг/мл, а в групі зіставлення -  $20,9 \pm 2,0$  пг/мл (при нормі  $36,4 \pm 2,4$  пг/мл;  $P < 0,05$ ) (див. табл.). Отримані дані можуть свідчити, що знижений рівень  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН сприяє розвитку рецидивів герпетичної інфекції СОРП.

Стимульована продукція  $\alpha$ -ІФН в обстежених у пацієнтів з герпетичною інфекцією в гострий період зменшувалась. Кількість продукції  $\alpha$ -ІФН в основній групі складала  $60,8 \pm 3,2$  МО/мл, а в групі зіставлення -  $56,7 \pm 3,8$  МО/мл (при нормі від 128 до 640 МО/мл;  $P < 0,01$ ). Індивідуальний аналіз показав, що у 38 осіб (90,5%) основної групи і у 40 пацієнтів (90,9%) групи зіставлення спостерігалось зниження стимульованого утворення  $\alpha$ -ІФН до початку лікування. Рівень стимульованого  $\gamma$ -ІФН в гострий період ГС в обстежених також було недостатнім. В основній групі його кількість дорівнювала  $21,8 \pm 2,3$  МО/мл і в групі зіставлення -  $19,9 \pm 2,7$  МО/мл (при нормі 32-64 МО/мл;  $P > 0,05$ ). Порушення стимульованого синтезу  $\gamma$ -ІФН було у 26 пацієнтів (61,9%) основної групи і у 27 хворих (61,4%) групи зіставлення і у решти обстежених цей показник відповідав нижньої межі норми (до

32 МО/мл). Таким чином, у всіх обстежених пацієнтів з ГС до лікування відмічалось зростання СІФ, що характерно для гострої фази рецидиву герпесвірусної інфекції, а також недостатність стимульованої ІФН-реакції лейкоцитів периферичної крові щодо продукції  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІФН.

Таблиця

**Показники ІФН у сироватці крові у хворих на ГС в динаміці лікування лікопідом ( $M \pm m$ )**

Показники	Норма (n=10)	Основна група (n=42)		Група зіставлення (n=44)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
СІФ, МО/мл	3,7 $\pm$ 1,1	12,8 $\pm$ 2,7	4,6 $\pm$ 1,1*	13,1 $\pm$ 2,8	8,0 $\pm$ 1,8
$\alpha$ -ІФН, пг/мл	37,9 $\pm$ 1,4	23,3 $\pm$ 3,3	37,1 $\pm$ 1,4*	24,2 $\pm$ 3,2	32,3 $\pm$ 1,3*
$\gamma$ -ІФН, пг/мл	36,4 $\pm$ 2,4	21,5 $\pm$ 1,9	29,2 $\pm$ 1,6*	20,9 $\pm$ 2,0	24,5 $\pm$ 1,5

**Примітка:** Р розраховано між показниками до й після лікування: \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

Після закінчення терапії рецидиву герпесвірусної інфекції СОРП відбувалася позитивна динаміка щодо інтерфероногенезу в обох групах обстежених. Однак, у хворих основної групи, які додатково приймали імуномодулюючий препарат лікопід відмічено нормалізацію СІФ, який складав у середньому 4,6 $\pm$ 1,1 МО/мл ( $P < 0,05$ ), тобто його рівень знижувався у порівнянні з вихідним рівнем в 2,78 рази і досягав верхньої межі норми. У хворих групи зіставлення на тлі загальноприйнятого лікування рівень СІФ зменшувався до 8,0 $\pm$ 1,8 МО/мл ( $P > 0,05$ ) і його вміст залишався вище норми майже вдвічі. Збереження підвищеного рівня СІФ можна розглядати як критерій незавершеності вірусної інфекції.

Під впливом імунокорекції за допомогою лікопиду у більшості обстежених основної групи відзначена суттєва позитивна динаміка щодо концентрації  $\alpha$ - і  $\gamma$ -ІФН у сироватці крові. В групі пацієнтів, які приймали імуноактивний препарат, спостерігалось вірогідне підвищення концентрації сироваткового  $\alpha$ -ІФН. Рівень цього цитокіну після завершення імунокорекції зростав у середньому до 37,1 $\pm$ 1,4 пг/мл ( $P < 0,05$ ), тобто в 1,59 рази стосовно початкового значення і був в межах норми (див. табл.). В групі зіставлення вміст сироваткового  $\alpha$ -ІФН зростав більш повільно і його рівень дорівнював 32,3 $\pm$ 1,3 пг/мл, що було в 1,33 рази

вище початкового рівня, хоча в 1,17 рази нижче референтної норми (див. табл.). Рівень  $\alpha$ -ІФН при повторному обстеженні у 27 хворих (64,3%) основної групи та у 8 пацієнтів (18,2%) групи зіставлення підвищувався, у 9 пацієнтів (21,4%) основної групи та 8 осіб (18,2%) групи зіставлення - досягав нижньої межі норми, у 6 хворих (14,3%) основної групи та 28 пацієнтів (63,6%) групи зіставлення його вміст у сироватці крові залишався зменшений. Зростання стимульованого синтезу лейкоцитами  $\alpha$ -ІФН в основній групі спостерігалось у 33 пацієнтів (78,6%), у 9 хворих (21,4%) - його продукція залишалася на початковому рівні, що потребувало додаткового проведення імунореабілітаційних заходів щодо профілактики рецидиву хвороби.

Використання лікопиду у хворих на ГС приводило до зростання концентрації  $\gamma$ -ІФН у сироватці крові в 1,36 рази від початкового рівня, яка досягала  $29,2 \pm 1,6$  пг/мл ( $P < 0,05$ ). Рівень  $\gamma$ -ІФН в крові пацієнтів групи зіставлення був нижчим в порівнянні з основною групою в середньому в 1,17 рази і його вміст складав у середньому  $24,5 \pm 1,5$  пг/мл ( $P > 0,1$ ). Нормалізація стимульованої продукції  $\gamma$ -ІФН відзначалася у 29 пацієнтів (69,0%) основної групи і у 12 хворих (27,3%) групи зіставлення. Таким чином, при початково пониженому рівні  $\gamma$ -ІФН в динаміці лікування імуноактивним препаратом лікопід спостерігалось підвищення його концентрації, що може свідчити про відновлення функціональної активності Т- і В-лімфоцитів.

Проведено дослідження імуномодулюючого ефекту лікопиду на рівень ІФН у РГС у хворих на ГС в період гострого періоду інфекції. До початку лікування рецидиву герпесвірусної інфекції СОРП рівень  $\alpha$ -ІФН у змішаній слині в основній групі складав у середньому  $5,7 \pm 0,4$  пг/мл та в групі зіставлення -  $6,0 \pm 0,3$  пг/мл (при нормі  $8,6 \pm 0,2$  пг/мл;  $P < 0,05$ ). Концентрація  $\gamma$ -ІФН становила в основній групі -  $10,1 \pm 0,4$  пг/мл (при нормі  $12,1 \pm 0,4$  пг/мл), зіставлення -  $10,4 \pm 0,4$  пг/мл. Отже, в обох групах спостерігається виражене зниження концентрації ІФН у РГС, що клінічно проявлялося рецидивом герпетичної інфекції.

У пацієнтів, які в комплексній терапії додатково використовували лікопід в 88,1% випадках відмічалось суттєве зростання концентрації  $\alpha$ -ІФН у РГС, а в 11,9% - його нормалізація.

В цій групі концентрація  $\alpha$ -ІФН складала у середньому 7,7 0,4 пг/мл, що вище вихідного рівня в 1,35 рази ( $P>0,05$ ), однак залишався нижче референтної норми в 1,12 рази ( $P>0,05$ ). В групі зіставлення нормалізація означеного цитокину у змішаній слині діагностовано у 18 пацієнтів (40,9%), у решти обстежених відбувалася лише тенденція до підвищення  $\alpha$ -ІФН у РГС. Так, середнє значення  $\alpha$ -ІФН у змішаній слині складало  $6,8 \pm 0,5$  пг/мл, що менше референтної норми в 1,26 рази ( $P>0,05$ ).

Рівень  $\gamma$ -ІФН у РГС основної групи вірогідно зростав в 1,34 рази і становив 13,5 0,6 пг/мл, що було в 1,12 рази вище норми. У хворих групи зіставлення відмічалася тенденція до покращення показника  $\gamma$ -ІФН, однак значно менше виражена і тому на момент завершення лікування у цій групі він відрізнявся як від норми, так і від аналогічних показників в основній групі. Концентрація  $\gamma$ -ІФН підвищився до 11,3 0,5 пг/мл, але залишався менше норми на 10,7% ( $P>0,05$ ). Отже, після завершення загальноприйнятого лікування (група зіставлення) незважаючи на те, що відмічалася позитивна динаміка з боку показників системи інтерферону ( $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН) у РГС, однак вони відрізнялися від референтної норми, що свідчило про тривалі порушення у мукозальній системі.

Таким чином, лікопід володіє імунотропною ефективністю щодо покращення ІФН-статусу крові і РГС, що сприяє прискоренню одужання та подовженню тривалості періоду клініко-лабораторної ремісії герпесвірусної інфекції слизової оболонки ротової порожнини.

### **Висновки**

1. У хворих з період загострення герпесвірусної інфекції слизової оболонки ротової порожнини спостерігається підвищення активності сироваткового ІФН, що відповідало тяжкості захворювання.

2. В обстежених хворих відмічалосся низький рівень продукції  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонопродукуючої здатності лейкоцитів, а також зменшення концентрації  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН у сироватці крові.

3. У хворих на герпетичний стоматит (ГС) виявляється ІФН-дефіцит у ротоглотковому секреті, що необхідно врахувати в терапії ГС.

4. Застосування лікопиду в комплексній терапії ГС сприяє покращенню показників ІФН-статусу - нормалізує активність сироваткового ІФН, стимулює продукцію лейкоцитарного  $\alpha$ -ІФН та  $\gamma$ -ІНФ у крові. У більшості хворих з загостренням герпетичної інфекції СОРП після завершення лікування лікопидом зменшувався дисбаланс системи ІФН у змішаній слині.

### Література

1. Борисенко А.В. Клініко-імунологічні особливості перебігу рецидивуючого простого герпесу слизової оболонки порожнини рота і губ у осіб молодого віку / А.В.Борисенко, Р.А.Регурецька // *Современная стоматология*. - 2006. - № 3. - С. 57-59.

2. Галимов О.В. Применение ликопида и дерината для лечения заболеваний мягких тканей у работников предприятий / О.В.Галимов, Т.З.Закиев, С.Р.Туйсин // *Казанский медицинский журнал*. - 2010. - Т.91, № 3. - С. 384-386.

3. Каськова Л.Ф. Стан місцевого імунітету ротової порожнини при рецидивуючому герпетичному стоматиті в підлітків з ендокринною патологією / Л.Ф.Касьянова, О.О.Капенко, О.В.Хміль // *Український стоматологічний альманах*. - 2011. - № 1. - С. 41-42.

4. Крамарев С.О. Сучасні підходи до протирецидивної терапії герпесу шкіри та слизової оболонки ротової порожнини / С.О.Крамарев, Н.О.Савинчук, Л.А.Палатна // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. - 2000. - № 3. - С. 24-26.

5. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

6. Мавров Г.И. Индукция эндогенных интерферонов в комплексном лечении больных генитальным герпесом / Г.И.Мавров, Л.Д.Калюжная, Г.П. Чинов // *Репродуктивное здоровье женщины*. - 2005. - № 4 (24). - С. 29-32.

7. Новикова Н.Д. Применение ликопида в комплексном лечении бронхиальной астмы / Н.Д.Новикова, В.И.Новиков, Д.К.Новиков // *Иммунология, аллергология, инфектология*. - 2003. - № 4. - С. 52-56.

8. Овчинникова В.В. Роль герпетиформных вирусов в этиологии воспалительных заболеваний пародонта / В.В.Овчинникова // Стоматология. - 2005. - № 5. - С. 77-79.

9. Пинегин Б.В. Использование нового иммуномодулятора ликопида (ГМДП) при лечении больных папиломатозной инфекцией / Б.В.Пинегин, Л.А.Минкина // Иммунология. - 1997.- № 1. - С. 49-51.

10. Пинегин Б.В. Новые аспекты клинического применения ликопида при заболеваниях, связанных с нарушением иммунной системы / Б.В.Пинегин, Л.М. Ханухова, Т.М.Рабинович // Мед иммунология.- 1999.- № 3-4. - С. 127-128.

11. Почтарь В.Н. Клинические проявления герпетической инфекции в стоматологии / В.Н. Почтарь, А.Б.Македон, В.Я.Скиба // Клиническая стоматология. - 2008. - № 4. - С.18-21.

12. Рахматуллина М.Р. Иммуотропная терапия детей с папиломавирусной инфекцией препаратом ликопид / М.Р.Рахматуллина, И.А.Нечаев // Вестник дерматологии и венерологии. - 2009.- № 6. - С. 109-112.

13. Серкова Н.А. Использование отечественного иммуномодулятора ликопида для снижения сезонной заболеваемости / Н.А.Серкова, И.Л.Серков, А.В.Кулаков // Иммунология. - 2000. - № 3. - С. 62-63.

14. Сизякина Л.П. Особенности интерферонового статуса и возможности его коррекции у часто болеющих / Л.П.Сизякина, Ю.В.Соколова // Алергология и иммунология. - 2005. - Т.6, № 4. - С. 517-519.

15. Соболева Н.Г. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования клинической эффективности ликопида в комплексном лечении цитомегаловирусной инфекции у детей / Н.Г.Соболева, Т.И.Шаповалова, И.Г.Осипова // Педиатрия. - 2009. - Т.82, № 2. - С. 100-103.

16. Терехова Т.Н. Проблема герпетической инфекции с проявлением в полости рта у детей в научных исследованиях Э.М.Мельниченко и его преемников / Т.Н.Терехова, Т.Г.Белая // Клиническая стоматология. - 2009. - № 3. - С. 6-8.

17. Шульженко А.Е. Герпетические инфекции человека: перспективы диагностики и противовирусной терапии / А.Е.Шульженко // Герпес. - 2006. - № 1. - С. 51-58.



**Резюме**

**Макаревич В.А.** *Ефективність лікопиду в комплексній терапії герпетичного стоматиту.*

Виявлено, що у хворих з період загострення герпесвірусної інфекції слизової оболонки ротової порожнини спостерігається підвищення активності сироваткового ІФН, що відповідає тяжкості захворювання. В обстежених хворих відмічалось низький рівень продукції  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонопродуруючої здатності лейкоцитів, а також зменшення концентрації  $\alpha$ - та  $\gamma$ -ІФН у сироватці крові. Застосування лікопиду в комплексній терапії ГС сприяє покращенню показників ІФН-статусу. У більшості хворих з загостренням герпетичної інфекції СОРП після завершення лікування лікопідом зменшувався дисбаланс системи ІФН у змішаній слині.

**Ключові слова:** герпетичний стоматит, герпес, слизова оболонка ротової порожнини, інтерфероний статус, лікопід.

**Резюме**

**Макаревич В. А.** *Эффективность ликопида в комплексной терапии герпетического стоматита.*

Отмечено, что у больных в период обострения герпесвирусной инфекции слизистой оболочки ротовой полости отмечается повышение активности сывороточного ИФН, что соответствует тяжести заболевания. У обследованных больных отмечается низкий уровень продукции  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонопroduцирующей активности лейкоцитов, а также уменьшения концентрации  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН в сыворотке крови. Применение ликопида в комплексной терапии ГС способствует восстановлению показателей ИФН-статуса. У большинства больных с обострением герпетической инфекции СОРП после завершения лечения ликопидом уменьшился дисбаланс системы ИФН в смешанной слюне.

**Ключевые слова:** герпетический стоматит, герпес, слизистая оболочка ротовой полости, интерфероновый статус, ликопид.

**Summary**

**Макаревич В. А.** *Efficiency of lipoid in complex therapy of herpetic stomatitis.*

It is marked that for patients in the period of intensifying of herpesvirus infection of mucous membrane of oral cavity (ММОС) the increase of activity of whey IFN is marked, that corresponds weight of disease. For the inspected patients is the low level of products marked  $\alpha$ - and  $\gamma$ -interferonproduction activity of leucocytes, and also diminishing of concentration  $\alpha$ - and  $\gamma$ -IFN in the whey of blood. Application of lipoid in complex therapy of herpetic stomatitis is instrumental in renewal of indexes of IFN-status. At most patients with intensifying of herpetic infection of ММОС after completion of treatment of lipoid the disbalance of the system of IFN diminished in the mixed saliva.

**Key words:** herpetic stomatitis, herpes, mucous membrane of oral cavity, interferon status, lipoid.

**Рецензент:** д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова