

## **ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОЛОСТИ РТА**

*И.В. Борисова, Н.И. Хижняк*

*Института экологии и медицины*

*Украинская военно-медицинская академия*

**Резюме.** *В статті наведені результати розповсюдженості герпетичної інфекції бреді осіб призывного віку. Доведена висока клінічна та протирецидивна ефективність запропонованого авторами лікувально-профілактичного комплексу на основі «Герпезалу 500» та Гропрінозину у осіб призывного віку із рецидивуючим герпесом слизової оболонки порожнини рота та губ.*

**Ключові слова:** *герпетична інфекція, хронічний рецидивуючий герпес порожнини рота та губ, особи призывного віку, лікувально-профілактичний комплекс, ефективність лікування.*

Герпетическая инфекция – одна из наиболее распространенных и не контролируемых вирусных инфекций человека, вызываемая вирусом простого герпеса.

По данным ВОЗ, заболевания, обусловленные ВПГ, занимают второе место в мире (15,8%) после гриппа (35,8%) как причина смертности от вирусных инфекций [3, 5, 14].

Крайне неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении этой инфекции связана со многими факторами:

1. Увеличение частоты выявления вирусов герпеса, особенно в крупных городах, вследствие хорошей оснащенности новых диагностических лабораторий и лучших условий проведения мониторингу инфекции [7].

2. Функциональные особенности факторов естественного и приобретенного иммунитета у молодых людей: лабильность иммунных реакций в период активного роста и гормональных

перестроек, склонность к быстрому истощению иммунной защиты, особенно на фоне хронических соматических заболеваний и стрессовых воздействий [7, 8].

3. Увеличение среди населения категории лиц с вторичными иммунодефицитами вирусного генеза по клеточному типу вследствие роста общей соматической патологии, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, онкопатологии, состояний после трансплантации органов, в связи с использованием иммуносупрессивных препаратов [1, 5, 13].

4. Отсутствие в Украине в условиях экономического кризиса государственной программы мониторинга герпес вирусной инфекции.

5. Особенности биологического цикла (способность к персистенции) и продолжительное выделение вирусов герпеса в окружающую среду инфицированными и носителями инфекции.

6. Недостаточная санитарно-просветительная работа в лечебных учреждениях, вследствие чего отмечается низкая информированность населения, а особенно молодых людей о профилактике герпетической инфекции.

Инфекции, вызываемые вирусами герпеса, отличаются разнообразными клиническими проявлениями, сложным и тяжелым течением с поражением многих органов и тканей (политропизм вирусов), что позволяет определить их как общие системные заболевания организма [2, 5].

Современное лечение сталкивается с определенными трудностями в связи с отсутствием методов, позволяющими полностью элиминировать ВПГ из организма.

Поэтому поиск эффективных методов терапии герпеса была и остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. Высокая распространенность инфекции, тяжелое течение рецидивов с повышенным риском развития генерализованной инфекции стимулируют изучение патогенетических механизмов заболевания с целью повышения противорецидивной направленности лечения [4, 7, 10]. Исследования характера иммунопатогенеза герпетической инфекции свидетельствуют, что хроническое течение и тенденция к рецидивированию, обусловлены неспособностью иммунологических реакций противостоять антигенным структурам вируса, а также отсутствием формирования вторичного иммунитета в виде феномена «иммунологической памяти» [1, 8].

В связи с этим инфекционные процессы, которые вызываются вирусом простого герпеса, характеризуют как вирусиндуцированные иммунодефициты [2]. Поэтому с целью повышения эффективности терапии рецидивирующей герпетической инфекции специалисты выделяют такие направления:

влияние на вирус простого герпеса (ВПГ) на разных этапах его репродукции;

изменение неэффективного стереотипа иммунного ответа на антигены ВПГ на уровне местного и общего иммунитета, устранение иммунного воспаления;

коррекция микробиоценоза слизистых оболочек;

диагностика и лечение сопутствующих заболеваний [4, 5].

Эффективность противорецидивной монотерапии простого герпеса значительно снижается в случае формирования резистентных штаммов вируса, особенно при длительном и нерациональном использовании препаратов ацикловира.

Именно поэтому поиски альтернативных подходов в комплексной терапии рецидивирующего герпеса являются необходимыми [2, 10, 12].

Целью исследования было изучение клинической и противорецидивной эффективности лечебно-профилактического комплекса на основе «Герпевала 500» и Гропринозина у лиц призывного возраста с рецидивирующим герпесом слизистой оболочки полости рта и губ.

**Материалы и методы.** Нами было проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 42 человека, в возрасте от 17 до 25 лет, страдающих хроническим рецидивирующим герпесом (ХРГ) слизистой оболочки полости рта и губ.

Диагноз ставили на основании данных анамнеза, клинического и лабораторных методов исследования. Определяли в сыворотке крови нарастание титра специфических противогерпетических –HSV-1- антител иммуноферментным методом и вирусного генома в клетках эпителия молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [6, 11 ].

Для противорецидивной терапии герпеса слизистой оболочки полости рта и губ нами были выбраны Герпевал 500 и Гропринозин.

Герпевал 500 является новым отечественным препаратом на основе Валацикловира с прямым противовирусным действием,

производства ВАТ «Фитофарм» (г.Артемовск, Украина). Основным достоинством этого препарата является высокая биодоступность (70-80%) в отличие от ацикловира, биодоступность которого составляет всего 15-30%.

Ациклические нуклеозиды (ацикловир, валацикловир, фамцикловир) избирательно действуют на вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы, менее активны в отношении вируса Епштейна-Барра, цитомегаловируса и вируса человека 6 типа. Механизм действия обусловлен специфическим угнетением ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Внутри инфицированной вирусом клетки нуклеозид конкурентно взаимодействует с вирусной тимидинкиназой и последовательно фосфорилируется до ацикловиртрифосфата (АЦТФ). АЦТФ как неспецифический ингибитор и субстрат для вирусной ДНК-полимеразы встраивается в вирусную ДНК и приводит к разрыву этой цепочки, блокируя дальнейшую репликацию вируса без повреждения клеток хозяина [7].

Таким образом, Герпевал 500 мы применяли как этиотропный препарат прямого противовирусного действия. Назначали Герпевал 500 по 500 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней в зависимости от тяжести заболевания.

Одним из препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя в клинической практике при лечении широкого круга заболеваний с признаками иммунодефицита, является Гропринозин (инозин пранобекс) производства Гродзиского ФЗ «Польфа» (Польша). Гропринозин – комплексный синтетический препарат, сочетающий свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-геномных вирусов. Основной фармакологически активной субстанцией препарата является производное пурина – инозин. Второй компонент – ацетамидобензойная кислота – повышает проницаемость клеточных мембран.

Механизм противовирусного действия состоит как в прямом ингибировании вирусов, так и в усилении специфического и неспецифического противовирусного иммунитета. Гропринозин модулирует Т-клеточный иммунитет. Препарат усиливает дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов и индуцированную митогенами пролиферацию Т-лимфоцитов,

нормализует соотношение между субпопуляциями хелперных и супрессорных клеток (иммунорегуляторный индекс). Гропринозин повышает функциональную активность Т-лимфоцитов в отношении синтеза цитокинов, в частности, интерлейкина-2, стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и синтез антител. Причем количество антителопродуцирующих клеток увеличивается уже в первые сутки приема препаратов и особенно значительно повышаются титры противогерпетических антител. Гропринозин способствует активизации системы комплемента и синтезу эндогенного интерферона [4, 12, 14]. Назначали препарат по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10-14 дней.

Выбранные препараты хорошо дополняют друг друга, не проявляют побочного действия. Кроме того, Гропринозин не имеет возрастных ограничений, а Герпевал 500 в 3 раза дешевле импортных аналогов.

В зависимости от схемы лечения больные были разделены на две группы: первая – 20 человек, которым проводили традиционную противогерпетическую терапию: ацикловир дозой 0,2 г 5 раз в сутки в течение 10 дней и мазь “Герпевир” 2,5% 5 раз в сутки наносили на пораженные участки кожи губ и слизистой оболочки полости рта; вторая – 22 человека, в лечении которых использовали комплексную терапию Герпевалом 500 – по 500 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней; Гропринозином – по 2 таблетки 3 раза в день после еды в течение 10-14 дней. Местно назначали мазь «Герпевир» как описано выше.

Иммунологическое обследование больных проводили в динамике наблюдения с использованием анализа определения чувствительности лимфоцитов к иммуномодуляторам [3] и исследования крови на интерфероновый статус [6]. Состояние местного иммунитета оценивали по содержанию s-Ig A в смешанной слюне (Mancini c. et al., 1965)

Статистический анализ данных проводился определением статистической ошибки и критерия достоверности Стьюдента [9].

**Результаты и их обсуждение.** Изучение анамнеза обследованных пациентов позволило установить, что у большинства из них был контакт с носителями и больными рецидивирующими формами герпеса в кругу семьи (80%). У 50% пациентов рецидивирующим герпесом страдают родственники в 3-м поколении.

При обследовании было выявлено у 86,1% молодых людей среднюю степень тяжести, а у 13,9% - тяжелую форму хронического рецидивирующего герпеса слизистой оболочки полости рта и губ.

В результате клинического обследования определена длительность заболевания, особенности клинического течения рецидивов и их частота на протяжении года, а так же характер локальных проявления (табл. 1).

*Таблица 1*

**Данные клинического обследования больных рецидивирующим герпесом слизистой оболочки полости рта и губ**

Признак	Возраст	
	17-20 (n = 24)	21-25 (n = 18)
<b>Длительность заболевания</b>		
1-3 года	16,6% ( 4 )	11,1% ( 2 )
4-5 лет	37,5% ( 9 )	22,2% ( 4 )
более 5-ти лет	45,9% (11)	66,7% (12)
<b>Частота рецидивов</b>		
раз в 2-3 года	нет	нет
1-3 раза в год	12,5% ( 3 )	27,8% ( 5 )
3-5 раз в год	70,8% ( 17 )	61,1% (11)
более 6 раз в год	16,7% ( 4 )	11,1% ( 2 )
<b>Характер локальных проявлений</b>		
герпетический стоматит	16,6% ( 4 )	11,1% ( 2 )
герпес губ	83,4% (20)	88,9% (16)

Как видно из таблицы, у большинства обследованных хронический рецидивирующий герпес полости рта повторялся в течение 5 и более лет с частотой рецидивов от 3 до 5 в год. У 85,7% пациентов герпетическая инфекция поражала красную кайму губ и прилегающие кожные покровы, а у 14,3% пациентов мы наблюдали герпетический стоматит. Достоверные различия в проявлениях хронической герпетической инфекции между возрастными категориями 17-20 и 21-25 лет нами не выявлено.

В ходе проводимого лечения отмечено, что длительность рецидива герпетической инфекции у пациентов второй группы составила – 4-5 дней, а у пациентов первой группы – 7-10 дней. Следует особенно подчеркнуть, что у больных, которые принимали Герпевал 500 и Гропринозин, быстрее исчезли симптомы интоксикации, признаки болевого и астено-невротического синдромов.

Результаты исследования иммунологического статуса до и после лечения у двух групп больных ХРГ слизистой оболочки полости рта и губ, показали, что в крови нормализовалось содержание Т-лимфоцитов (CD3), увеличилось содержание Т-хелперов (CD4) и натуральных киллеров (CD16), а так же уменьшилось содержание интерлейкина-2 и нормализовалось соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты иммунологического обследования больных, получивших комплексную терапию Герпевалом 500 с Гропринозином и традиционную терапию**

Время исследования и № группы До начала терапии	CD3 Лимфоциты-Т		CD4 Хелперы-Т		CD8 Супрессоры-Т		CD16 Натуральные киллеры Абс(250-400)	Натуральные % (10-17)	Интер-лейкин-2 % (15-17)
	Абс (1100-1700)	% (25-40)	Абс (600-700)	% (39-50)	Абс (270-350)	% (19-35)			
1 группа	1025 ± 30	29,2 ± 1,2	443,4 ± 16,7	35,2 ± 0,2	266,9 ± 29,1	16,1 ± 1,1	369,1 ± 22,1	12,8 ± 0,8	32,2 ± 0,2
2 группа	1031 ± 36	29,0 ± 2,0	424,3 ± 26,3	35,3 ± 0,7	259,6 ± 31,3	15,9 ± 0,9	365,9 ± 18,9	12,4 ± 0,4	29,4 ± 0,3
После терапии: 1 группа	1100 ± 66	31,1 ± 0,8	464 ± 17,2	37 ± 2,4	301 ± 35,1	19,5 ± 1,7	479,7 ± 2,1	20,5 ± 0,6	24,1 ± 0,8
2 группа	1286 ± 6,6*	68,5 ± 0,5*	703 ± 8,6*	46 ± 3,2	369 ± 49,3	22,8 ± 2,8	555,1 ± 2,0*	24,6 ± 0,1*	16,2 ± 1,0

Примечание: \* - достоверные различия,  $p < 0,05$ .

Изучение интерферонового статуса у больных рецидивирующим герпесом, получавших комплексную терапию, свидетельствует об увеличении способности лейкоцитов продуцировать альфа и гамма интерфероны (ИФ), то есть о нормализации интерферон продуцирующей способности клеток крови, что клинически проявлялось купированием патологического процесса (табл. 3).

Результаты исследований состояния местного иммунитета у больных с рецидивирующими формами герпеса слизистой оболочки полости рта и губ позволили подтвердить клинический эффект, полученный под влиянием комплексной терапии. Следует особенно подчеркнуть, что у 48,6% больных второй группы показатели местного иммунитета (содержание s-Ig A в смешанной слюне) нормализовались на протяжении первой недели после проведенного лечения, а у 15,7% - в течении 2-х недель. Угнетение местного

иммунитета у 35,7% связано с наличием хронических очагов инфекции в ротоглотке – одонтогенных и тонзиллогенных.

Таблица 3

**Показатели интерферонового статуса у больных ХРГ при монотерапии ацикловиром и лечении комплексным методом**

Время исследования крови и № группы	Сывороточный ИФ ЕД/мл	α - ИФ ЕД/мл	γ - ИФ ЕД/мл
До начала терапии			
1 группа	11,68 ± 1,5	34,4 ± 0,86	7,86 ± 0,75
2 группа	16,02 ± 2,0	78,34 ± 2,5	8,24 ± 0,25
Через 72 ч. после курса			
1 группа	8,20 ± 0,44*	320,4 ± 11,05*	80,4 ± 2,06*
2 группа	7,15 ± 0,55*	860,09 ± 24,08*	182,24 ± 4,6*

Примечание: \* Достоверность различий по сравнению с данными до начала терапии от  $p < 0,01$  до  $p < 0,05$ .

*Отдаленные результаты терапии.*

Через 6 месяцев после проведенной терапии выявлено, что у 25% пациентов второй группы, значительно удлинился межрецидивный период, и изменилась клиническая картина последующих рецидивов в сторону ослабления их симптоматики вплоть до минимизации патологических изменений. У 75% больных проведенная терапия привела к полному клиническому излечению (за период 6-месячного наблюдения рецидивов заболевания не отмечено). Через 12 месяцев у 90 % пациентов второй группы возникновение рецидивов не наблюдалось, и лишь у 10 % больных проводили повторный курс лечения.

В то же время у 67% молодых людей первой группы через 6 и 12 месяцев наблюдения отмечено незначительное удлинение межрецидивных промежутков, однако при повторных манифестациях ХРГ сохранялась интенсивность клинической симптоматики и необходимость применения повторных курсов лечения.

**Выводы**

1. Проведенное исследование показало широкое распространение хронической герпетической инфекции полости рта и красной каймы губ среди лиц призывного возраста, что приводит к значительному снижению резистентности организма.



2. Впервые разработана схема этиотропного лечения ХРГ полости рта с применением отечественного противовирусного препарата производства ВАТ «Фитофарм» Герпевала 500 и иммуномодулятора Гропринозина у лиц призывного возраста.

3. В результате терапии молодых людей, страдающих хроническим рецидивирующим герпесом слизистой оболочки полости рта и губ выявлена высокая эффективность предложенной схемы лечения с использованием Герпевала 500 и Гропринозина..

4. Предложенная комплексная терапия имеет более выраженный противорецидивный эффект по сравнению с монотерапией ацикловиром, и способствует восстановлению состояния местного (показатели s-Ig A), а также общего иммунитета (показатели Т-лимфоцитов, интерлейкина-2 и интерферонов) и может быть рекомендована врачам-клиницистам для применения при лечении хронических форм рецидивирующего герпеса слизистой оболочки полости рта и губ.

### **Литература**

1. Андрашко Ю.В., Миронюк І.С. До проблеми оперізуючого герпесу// Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.- 2007.- №1(4).- С. 18-20.

2. Владимірова Е.В. Герпетическа інфекція шкіри і слизових оболонок //Вестн. дерматології. 1997 - №2 – с. 45-51.

3. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: меморандум совещания ВОЗ.- Бюллетень ВОЗ.- 2001.- Т.69.- № 3.- С. 11-19.

4. Крамарев С.О., Савичук Н.О., Палатная Л.А.. Сучасні підходи до протирецидивної терапії герпесу шкіри та слизової оболонки порожнини рота //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. - №3 – С. 23-26.

5. Кубанова А.А., Зудин А.Б. Герпетическая инфекция: особенности течения, диагностика, проблемы лекарственной резистентности// Дерматол., венерол.- 2000.- № 3.- С.10-14.

6. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Львов Д.Н. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции человека// Вопросы вирусологии.- 2000.-№ 4.- С. 7-13.

7. Олійник О.Є., П'янкova О.В., Савичук Н.О. Моніторинг ерадикаційної ефективності у вивченні лікувально-профілактичного комплексу з використанням препарату «Валавір» ВАТ «Фармак» у дітей із хронічною рецидивуючою герпетичною інфекцією порожнини рота//Современная стоматология.- 2009.- № 3.- С. 63-69.

8. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. – К.: Здоровье 1995. – 211с.

9. Ракицкий Л.Ф. Биологическая статистика. – М., 1973

10. Савичук Н.О., Крамарев С.О., Палатна Л.О., Завгородній В.В, П'янкova О.В. Сучасні аспекти терапії рецидивуючого герпесу щелепно-лицевої ділянки у дітей //Проблемы медицины. – 1999 - №7-8 – с. 51-53.

11. Beards G., Graham C., Pillay D. et al. Investigation of vesicular rashes for HSV and VZV by PCR// J. Med. Virol.- 1998.-Vol.54.- P. 155-157.

12. Griffiths P.D. Progress in the clinical management of herpesvirus infection// Antiviral Chem Chemohter.- 1995.- 6:4.- P. 191-209.

13. Hambleton S., Gershon A.A. Ветряная оспа и опоясывающий герпес //Therapia.- 2006.- № 11.- С.40-42.

14. WHO Regional Office for Europe. Epidemiology of herpes simplex virus infection and surveillance of other STDs in Europe//Report on a Workshop.- Copenhagen, 1995.- 47 p.

**Summary.** *Results of speeding of herpes infection among people of call-up age are presented in the article. High clinical and antirelapcical efficiency of offered by authors of medical-prophylaxis complex based on "Herpeval 500" and "Gropinosine" for people of call-up age with relapcical herpes of oral mucous membrane and lips.*

**Key words:** *herpes infection, chronicle relapcical herpes of oral mucous membrane and lips, people of call-up age, medical-prophylaxis complex, efficiency of treatment.*

**Резюме.** *В статье представлены результаты распространения герпетической инфекции среди лиц призывного возраста. Показана высокая клиническая и противорецидивная эффективность предложенного авторами лечебно-профилактического комплекса на основе «Герпевала 500» и Гропринозина у лиц призывного возраста с рецидивирующим герпесом слизистой оболочки полости рта и губ.*

**Ключевые слова:** *герпетическая инфекция, хронический рецидивирующий герпес полости рта и губ, лица призывного возраста, лечебно-профилактический комплекс, эффективность лечения.*