

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

А. А. Шульдяков — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук, **О. Г. Хламова** — МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника № 1» г. Энгельса, врач стоматолог, **А. В. Лепилин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, профессор, доктор медицинских наук, **Т. Д. Царева** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук.

IMPROVEMENT OF HERPETIC STOMATITIS THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

A. A. Shuldyakov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Infectious Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **O. G. Khlamova** — Engels Stomatological Polyclinic № 1, Stomatologist; **A. V. Lepilin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Dental and Maxillofacial Surgery, Professor, Doctor of Medical Science; **T. D. Tsareva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 18.10.2011 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2011 г.

Шульдяков А. А., Хламова О. Г., Лепилин А. В., Царева Т. Д. Совершенствование лечения герпетического стоматита у больных хроническим тонзиллитом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 4. С. 919–922.

Цель: определение клинико-патогенетической эффективности линимента циклоферона в комплексной терапии герпетического стоматита у больных с хроническим тонзиллитом. **Материал и методы.** Проведено обследование и лечение 60 больных. Исследовались параметры эндотоксикоза, инфекционной нагрузки и иммунитета. **Результаты.** Установлено, что использование в комплексном лечении герпетического стоматита у больных хроническим тонзиллитом линимента циклоферона позволяет уменьшить инфекционную нагрузку в пародонтальных карманах и выраженность местного воспаления, нормализовать параметры иммунитета, снизить эндотоксикоз, что обеспечивает ускорение процессов выздоровления, снижение частоты рецидивов стоматита. **Заключение.** Клиническая эффективность линимента циклоферона при герпетическом стоматите на фоне хронического тонзиллита обусловлена уменьшением активности локального воспалительного процесса за счет редуцирования уровня провоспалительных цитокинов, инфекционной нагрузки в полости рта, эндотоксикоза.

Ключевые слова: герпес, стоматит, циклоферон.

Shuldyakov A. A., Khlamova O. G., Lepilin A. V., Tsareva T. D. Improvement of herpetic stomatitis therapy in patients with chronic tonsillitis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 4. P. 919–922.

The research goal is to determine the clinical and pathogenetic efficacy of Cycloferon liniment in the combined therapy in patients with herpetic stomatitis accompanied by chronic tonsillitis. **Materials and methods:** Medical examination and treatment of 60 patients have been carried out. The marker of endogenous intoxication, infectious severity and immunity has been investigated. **Results.** It has been established that use of Cycloferon liniment in the combined therapy in patients with herpetic stomatitis accompanied by chronic tonsillitis has allowed to decrease infectious severity in parodontal recess and evidence of local inflammation, to normalize immunity indices and reduce the level of endogenous intoxication that has been liable for acceleration of recuperation processes and lowering of frequency of stomatitis recurrences. **Conclusion.** The clinical efficacy of Cycloferon liniment in the therapy in patients with herpetic stomatitis accompanied by chronic tonsillitis conditioned by the decreasing of activity of local inflammatory process according to the reducing of level pro-inflammatory cytokines, infectious burden of the mouth cavity, endogenous intoxication.

Key words: herpes, stomatitis, cycloferon.

Введение. На современном этапе в развитых странах отмечается четкая тенденция роста заболеваемости герпетической инфекцией (ГИ), одним из клинических вариантов которой является стоматит [1–4]. Манифестные формы ГИ обычно развиваются на фоне дезадаптации иммунной системы, а также целого ряда пре- и коморбидных состояний [1, 2], которые в последние годы все чаще встречаются в патологии человека и являются одними из факторов, значительно усложняющих ведение пациентов с ГИ в связи с возможным взаимоотягчающим характером течения заболеваний.

В структуре заболеваний лимфоидного аппарата ротоглотки у взрослых в настоящее время хронические тонзиллиты (ХТ) имеют наибольший удельный вес, встречаясь практически у 20% населения [5]. В патогенезе ХТ большую роль играют нарушения иммунной системы, сенсбилизация, персистенция ус-

ловно-патогенной флоры, эндогенная интоксикация и цитокиновый дисбаланс [5].

Высокая вероятность коморбидных состояний при таких распространенных в человеческой популяции заболеваниях, как герпетический стоматит (ГС) и ХТ, обуславливает возрастающее внимание к исследованию особенностей течения и механизмов развития ГС у лиц с ХТ.

Коморбидные состояния предъявляют повышенные требования к лечению больных с патологией ротовой полости. В последние годы в комплексной терапии больных с воспалительными заболеваниями полости рта рекомендуется использование иммунотропных препаратов, в том числе и линимента циклоферона (ЛЦ) [6]. Циклоферон в различных формах с успехом использовалась в терапии различных форм ГИ [1, 2]. Таким образом, закономерен интерес к возможностям применения ЛЦ при ГС у больных с ХТ с учетом его местных и системных потенций.

Цель работы: изучить клинико-лабораторную эффективность ЛЦ в комплексном лечении больных герпетическим стоматитом на фоне хронического тонзиллита.

Ответственный автор — Шульдяков Андрей Анатольевич.

Адрес: 410031, г. Саратов, ул. Некрасова, 43а, кв. 57.

Тел.: (8-8452) 20-18-09.

E-mail: Shuldaykov@mail.ru

Методы. Обследовано 60 больных ГС на фоне ХТ, которые были разделены на две основные группы: в 1-й группе (30 человек) к проводимому комплексному лечению добавлен ЛЦ, во 2-й группе (30 человек) терапия стоматита осуществлялась общепринятыми методами. В обеих группах этиотропное лечение ГС проводилось с использованием таблеточной формы ацикловира. Курс ЛЦ составил 10 дней по 2 аппликации препарата в день на слизистые полости рта и десны. Дизайн исследования: открытое рандомизированное.

Критерии включения в исследование: больные ГС легкой и средней степени тяжести (по 15 человек в каждой группе), мужчины и женщины в возрасте 20–40 лет с установленным диагнозом ХТ (компенсированный / субкомпенсированный).

Критерии исключения: больные с другими формами стоматита, тонзиллита, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, психическими и поведенческими расстройствами в анамнезе, беременность, период лактации, отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, индивидуальная непереносимость препарата (для больных с ЛЦ).

При диагностировании ГС помимо клинических признаков заболевания и данных анамнеза учитывали результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) на HSV-1, 2, а также определения IgM и IgG к HSV-1,2 (ИФА). В соответствии с наиболее часто используемыми классификациями ГС, основывающимися на клинико-морфологических признаках [1, 3, 4, 7, 8], ГС подразделяли на три степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую. В исследование вошли больные с легкими и средними по тяжести формами стоматита. У всех больных оценивали индексные параметры и результаты проб [9]: индекс гигиены полости рта (Greene J., Vermillion J., 1969), индекс кровоточивости (Muhleman H., Son S., 1971), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (С. Parma, 1960). Существенных различий по тяжести патологии, возрасту, полу, частоте сопутствующих заболеваний и индексным стоматологическим показателям (табл. 1) до начала терапии между 1-й и 2-й группами не было.

Диагноз «хронический тонзиллит, компенсированный / декомпенсированный» устанавливался в соответствии с классификацией И. Б. Солдатов (1975) [5].

Параметры интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли (TNF- α) в жидкости пародонтальных карманов (ЖПК) оценивали с помощью иммуноферментной тест-системы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Уровень малонового диальдегида (МДА)

исследовали методом М. С. Гончаренко и А. М. Латинской (1985), активность супероксиддисмутазы (СОД) — по методике R. Fried (1975). Частоту встречаемости микробных инфектов (CMV, C. albicans, C. trachomatis) в ЖПК исследовали по данным детекции микроорганизмов методом ПЦР. В качестве группы контроля проведено исследование лабораторных параметров у 15 практически здоровых лиц, не предъявлявших жалоб на состояние здоровья и не имевших признаков заболеваний полости рта, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Статистический анализ осуществлялся с помощью компьютера Pentium IV и пакетов программ для статистической обработки «Microsoft Excel for Windows 4,0» («Microsoft Corp») и «Statistika 6,0» с указанием средних значений, стандартной ошибки среднего (m) — формат (M \pm m), достоверности различий с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты. При оценке клинико-лабораторных данных в двух группах до начала лечения выявлено, что по всем показателям группы были сопоставимы (табл. 1–3). Через 10–12 дней от начала терапии (табл. 1) у больных ГС на фоне ХТ констатируется, что в 1-й группе (циклоферон) индексы кровоточивости, гигиены полости рта, папиллярно-маргинально-альвеолярный были достоверно ближе к нормальным показателям, чем в группе сравнения (2-я группа).

В 1-й группе на фоне использования ЛЦ у больных ГС быстрее ($p < 0,05$), чем в группе с общепринятыми методами лечения (2-я группа), исчезали как общеинфекционные симптомы (температура через 3,1 \pm 0,3 дня в 1-й группе и 4,2 \pm 0,3 дня во 2-й, признаки интоксикации через 3,5 \pm 0,4 дня и 4,8 \pm 0,4 дня соответственно), так и признаки локального поражения и воспаления (гиперемия слизистых полости рта через 4,2 \pm 0,4 дня в 1-й группе и 5,5 \pm 0,2 дня — во 2-й, болевой синдром через 2,9 \pm 0,3 дня и 4,1 \pm 0,4 дня, эрозии на слизистых через 6,4 \pm 0,5 дня и 8,3 \pm 0,4 дня соответственно).

Переносимость ЛЦ была хорошей, побочных явлений не зафиксировано.

Диспансеризация пациентов позволила установить, что обострение ГС отмечалось в течение 6 месяцев в 1-й группе в 6,7%, во 2-й — в 20% случаев. Обострение ХТ соответственно в 10 и 26,7%.

Следовательно, использование ЛЦ в комплексном лечении больных ГС на фоне ХТ при практически отсутствующих побочных эффектах препарата способствует динамичному исчезновению основных клинических симптомов заболевания, снижает число обострений стоматита и ХТ.

Таблица 1

Индексные показатели у больных с герпетическим стоматитом на фоне хронического тонзиллита в динамике болезни (M \pm m)

Показатель	Группы			
	1-я группа (циклоферон) n=30		2-я группа (традиционные методы) n=30	
	до лечения	10–12-й день	до лечения	10–12-й день
Индекс гигиены	2,37 \pm 0,04	0,92 \pm 0,04*	2,23 \pm 0,06	1,14 \pm 0,05
Индекс Мюллемана	2,61 \pm 0,12	1,02 \pm 0,11*	2,64 \pm 0,1	1,25 \pm 0,09
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, %	42,4 \pm 1,12	9 \pm 1,12	42 \pm 1,12	11,3 \pm 1,12

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении 1-й и 2-й групп.

Анализ показателей эндотоксикоза (СрМ), липопероксидации (МДА) и антиоксидантного потенциала (СОД) через 10–12 дней от начала терапии (см. табл. 2) обнаружил, что на фоне использования ЛЦ в 1-й группе данные параметры были достоверно ближе к норме, чем во 2-й группе с традиционными методами терапии.

Применение в комплексной терапии стоматита ЛЦ позволило быстрее купировать процессы местного воспаления, что нашло отражение в более динамичной нормализации уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α) в ЖПК в 1-й группе в сравнении со 2-й.

Значимым эффектом использования ЛЦ было более выраженное уменьшение инфекционной нагрузки в ЖПК: в 1-й группе через две недели от начала лечения частота выделения Cytomegalovirus составила 20%, *Candida albicans* — 23,3%, *Chlamydia trachomatis* — 10%, во 2-й группе соответственно 30, 26,7 и 20% (см. табл. 2).

Обсуждение. К настоящему времени доказано, что ЛЦ характеризуется иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [2, 4, 5], также у данной лекарственной формы циклоферона отмечаются и антимикробные свойства [4, 5]. С успехом препарат использовался в лечении различных форм герпетической инфекции и иммунодефицитных состояниях сложного генеза [2–4]. Полученные нами результаты свидетельствуют о патогенетической направленности клинических эффектов линимента у больных с коморбидной патологией (ГС на фоне ХТ), сопровождающейся формированием иммунодефицитного состояния [2–4]. Так, под воздействием ЛЦ уменьшались клинические признаки местного воспаления со снижением уровня провоспалительных цитокинов, редуцировалась инфекционная нагрузка в ротовой полости. По нашему мнению, именно

данные эффекты обеспечивали уменьшение уровня эндогенной интоксикации, стабилизацию процессов липопероксидации и в конечном итоге динамичное исчезновение общеинфекционных симптомов и признаков интоксикационного синдрома на фоне коморбидной патологии. Иммуномодулирующие потенции ЛЦ [2, 4, 5] послужили наиболее вероятным механизмом снижения числа обострений стоматита и тонзиллита у больных с сочетанной патологией на фоне комплексной терапии с использованием иммунотропного средства, что также крайне важно, поскольку является одной из основных целей лечения больных с хронической герпетической инфекцией и хроническим тонзиллитом.

Заключение. В комплексе терапевтических мероприятий у больных герпетическим стоматитом на фоне хронического тонзиллита наряду с этиотропными средствами целесообразно использовать линимент циклоферона курсом 10 дней по две аппликации в день на слизистые полости рта и десны, что способствует более энергичной регрессии основных клинических проявлений заболевания и снижает частоту обострений как стоматита, так и тонзиллита.

Клиническая эффективность линимента циклоферона при герпетическом стоматите на фоне хронического тонзиллита обусловлена уменьшением активности локального воспалительного процесса за счет редуцирования уровня провоспалительных цитокинов, инфекционной нагрузки в полости рта, эндотоксикоза.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках темы НИР ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России. Номер государственной регистрации — 02.0304.233.0329.

Таблица 2

Параметры липопероксидации и цитокинов у больных ГС на фоне ХТ в динамике болезни в зависимости от метода терапии (M \pm m).

Изучаемый показатель	Здоровые лица (n=20)	Группы			
		1-я группа (циклоферон) n=30		2-я группа (традиционные методы) n=30	
		до лечения	10–12-й день	до лечения	10–12-й день
МДА, (нмоль / мл)	2,82 \pm 0,12	5,29 \pm 0,14*	3,1 \pm 0,13* **	5,26 \pm 0,15*	3,97 \pm 0,13* **
Активность СОД (усл. ед.)	310,5 \pm 20,5	224,1 \pm 5,7*	277,8 \pm 6,5* **	229,1 \pm 8,2*	252,1 \pm 6,1* **
Ср. молекулы (опт. ед.)	0,26 \pm 0,01	0,41 \pm 0,03*	0,30 \pm 0,01* **	0,4 \pm 0,04*	0,36 \pm 0,01* **
IL-1 β , мг / мл	1,13 \pm 0,06	3,21 \pm 0,08*	1,63 \pm 0,05* **	3,17 \pm 0,09*	1,96 \pm 0,04* **
TNF- α , мг / мл	1,27 \pm 0,07	4,15 \pm 0,09*	1,89 \pm 0,03* **	4,21 \pm 0,08*	2,31 \pm 0,05* **

Примечание: * — различия достоверны (p<0,05) при сравнении с группой здоровых лиц; ** — различия достоверны (p<0,05) при сравнении 1-й и 2- групп.

Таблица 3

Микробный пейзаж пародонтальных карманов рта у больных ГС на фоне ХТ в зависимости от метода (% выявляемости методом ПЦР)

Показатель	Группы			
	1-я группа (циклоферон) n=30		2-я группа (традиционные методы) n=30	
	до лечения	10–12-й день	до лечения	10–12-й день
Cytomegalovirus	40	20	36,7	30
<i>Candida albicans</i>	46,7	23,3	43,3	26,7
<i>Chlamydia trachomatis</i>	26,7	10	30	20

Библиографический список

1. *Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г.* Герпесвирусная инфекция: рекомендации для врачей. СПб.: Наука, 2006. 96 с.
2. *Романцов М. Г., Ершов Ф. И., Коваленко А. Л.* Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном. СПб.: Наука, 1998. С. 1–6.
3. *Birek S., Ficarra G.* The diagnosis and management of oral herpes simplex infection // *Current Infectious Disease Reports*. 2006. Vol. 8. P. 181–188.
4. *Eisen D.* The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients // *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 1998. Vol. 86. P. 432–437.
5. Синдром тонзиллита в клинической практике: учеб. пособие для ординаторов и интернов. 2-е изд. // В. Х. Фазылов, И. Э. Кравченко, Ф. И. Нагимова [и др.]. Казань: Изд-во Казан. гос. мед. ун-та, 2007. 76 с.
6. Клиническая и иммунологическая эффективность линимента циклоферона при пародонтите / Л. А. Соболева, Р. Р. Сякин, Е. Н. Блиникова [и др.] // *Российский стоматологический журнал*. 2009. № 2. С. 25–28.
7. *Баринский И. Ф.* Герпес: этиология, диагностика, лечение. М.: Медицина, 1994. 342 с.
8. *Нестеренко В. Г., Бежало В. А., Ловенецкий А. Н.* Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: рук-во для врачей. М.: Медицина, 1998. 46 с.
9. *Овруцкий Г. Д., Низамутдинов И. Н., Дегтярев И. М.* Пародонтит. Казань: Изд-во КГМУ, 1990. 110 с.

Translit

1. *Isakov V. A., Rybalkin S. B., Romancov M. G.* Herpesvirusnaja infekcija: reko-mendacii dlja vrachej. SPb.: Nauka, 2006. 96 s.
2. *Romancov M. G., Ershov F. I., Kovalenko A. L.* Immunodeficitnye sostojanija: korrekcija cikloferonom. SPb.: Nauka, 1998. S. 1–6.
3. *Birek S., Ficarra G.* The diagnosis and management of oral herpes simplex infection // *Current Infectious Disease Reports*. 2006. Vol. 8. P. 181–188.
4. *Eisen D.* The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients // *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 1998. Vol. 86. P. 432–437.
5. Sindrom tonzillita v klinicheskoj praktike: uchebnoe posobie dlja ordinatorov i internov. 2-e izd. / V. H. Fazylov, I. Je. Kravchenko, F. I. Nagimova [i dr.]. Kazan': Izd-vo Kazan. gos. med. un-ta, 2007. 76 s.
6. Klinicheskaja i immunologicheskaja jeffektivnost' lini-menta cikloferona pri parodontite / L. A. Soboleva, R. R. Sjakin, E. N. Blinnikova [i dr.] // *Rossijskij stoma-tologicheskij zhurnal*. 2009. № 2. S. 25–28.
7. *Barinskij I. F.* Gerpes: jetiologija, diagnostika, lechenie. M.: Medicina, 1994. 342 s.
8. *Nesterenko V. G., Bezhalo V. A., Loveneckij A. N.* Klinika, lechenie i laborator-naja diagnostika herpesvirusnyh zabo-levanij cheloveka: ruk-vo dlja vrachej. M.: Medicina, 1998. 46 s.
9. *Ovruckij G. D., Nizamutdinov I. N., Degtjarev I. M.* Parodontit. Kazan': Izd-vo KGMU, 1990. 110 s.