

## MEDICINE

---

Ashirbekova Z. Z., Almurat S.S., Zharmagambetov A.G.,  
Tuleutaeva S. T.

### INTERFERON INDUCERS IN ORAL HERPES TREATMENT

Ashirbekova Z. Z., Almurat S.S., Zharmagambetov  
A.G., Tuleutaeva S. T., The Republic of Kazakhstan, Karaganda  
State Medical University, student

#### Abstract

Newly appeared evidence of the immunological disorders involvement in the pathogenesis of recurrent herpes determined interest in the use of drugs that act on immunogenesis. The use of drugs containing interferon at RH cases that have both antiviral and immunomodulatory effects is widely discussed.

**Keywords:** Metronidazole, Dibazolium, immunoglobulin A, lysozyme

В настоящее время наблюдается рост заболеваний вирусной этиологии. Проблема рецидивирующего герпеса является предметом изучения не только стоматологов, но и дерматологов, офтальмологов, иммунологов, вирусологов во всем мире. Рецидивирующий герпес (РГ) полости рта занимает одно из ведущих мест среди заболеваний слизистой оболочки полости рта[1,2].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении этой проблемы, некоторые аспекты остаются мало изученными, в частности механизмы развития рецидивов заболевания, а также методы увеличения продолжительности ремиссии.

Основным патогенетическим механизмом, ответственным за развитие РГ, является иммунный ответ организма на антигены вируса простого герпеса. По данным большинства авторов, при нормальном иммунном ответе наблюдается спокойное, проходящее течение болезни.

#### 4th the International Conference on Recent Trends in Science and Technology Management 2016

Недостаточность иммунного ответа же способствует развитию рецидивирующего процесса.

В связи с важностью проблемы ведется изучение иммунных механизмов защиты организма. Опубликованные данные свидетельствуют о наличии различных сдвигов как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета, что позволило считать это заболевание не только вирусным, но и в значительной мере иммунологическим. Иммунная система играет важную роль в сдерживании распространения герпетической инфекции в организме. Иммунная защита определяется взаимодействием и комплексным участием специфических и неспецифических факторов.

Имеется большое разнообразие терапевтических средств и способов лечения герпеса полости рта. Широкое применение нашли противогерпетические препараты местного и общего назначения. Они подавляют вирусную популяцию, репродукцию вирусных частиц. Однако, ряд препаратов, обладая выраженным терапевтическим эффектом, практически не влияют на частоту рецидивов, не предотвращают и не устраняют латенцию вируса, не обладают профилактическим действием [3]. Появившиеся данные об участии иммунологических нарушений в патогенезе РГ обусловили интерес к применению препаратов, воздействующих на иммуногенез. Широко обсуждается вопрос о применении интерферонсодержащих препаратов при РГ, обладающих как противовирусным, так и иммуномодулирующим действием[4]. Одним из перспективных направлений в лечении и профилактике герпес-вирусных инфекций является применение индукторов эндогенного интерферона. Однако существующие препараты этого ряда имеют целый ряд недостатков: они токсичны, вызывают гипореактивность, имеют побочные эффекты. Поэтому остаются актуальными поиски новых средств, отвечающих условиям высокой эффективности, низкой токсичности, противорецидивной направленности.

Рядом авторов, установлено, что рецидив хронического герпеса полости рта возникает на фоне выраженного понижения уровня секреторного иммуноглобулина IgA и лизоцима. Они установили, что показатели секреторного IgA имеют патогенетическое и прогностическое значение при рецидивирующем герпесе полости рта[5].

**Цель работы:** совершенствование способов лечения рецидивирующего герпеса полости рта с применением препаратов, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами.

#### 4th the International Conference on Recent Trends in Science and Technology Management 2016

Для достижения указанной цели надлежало решить следующие задачи:

1. Изучить функциональное состояние местного иммунитета у больных рецидивирующим герпесом полости рта.

2. Изучить терапевтические и иммуномодулирующие свойства метронидазола в сочетании с местным применением 1% раствора дибазола у больных с рецидивирующим герпесом полости рта.

**Материалы и методы:** Было проведено обследование 60 больных с рецидивирующим герпесом полости рта. Из общего числа обследованных женщин было 34 (56,6%), мужчин - 26 (33,3%). Группа сравнения составила 30 практически здоровых людей. Возраст обследуемых варьировал от 17 до 72 лет. С диагностической целью всем больным с РГ и группы сравнения проводили ИФА. Иммуноферментный анализ, использованный в работе, основан на принципах классического метода Valleg A 1979.

Всех больных с РГ полости рта до начала лечения разделили на 2 основные группы в зависимости от метода лечения. Распределение больных проводилось таким образом, что в момент начала лечения между давностью заболевания, продолжительностью рецидива, продолжительностью ремиссии в исследуемых группах существенных различий не наблюдалось. Первая группа из 30 человек получала традиционное лечение. Вторая группа в количестве 30 человек получала лечение метронидазолом и 1% раствором дибазола. Методика лечения во второй группе заключалась в следующем: в первые день начала рецидива внутрь назначали метронидазол по 0,25г 2 раза в сутки и местно использовали 1% раствор дибазола, причем вводили дибазол в ткани слизистой оболочки полости рта путем аппликаций, электро- и фонофореза, курс лечения составил 10 дней, зависимости от степени тяжести курс повторяли через 2-3 недели.

О лечебном действии традиционного лечения и метронидазола в сочетании с местным применением 1% раствора дибазола судили по скорости эпителизации морфологических элементов поражения и продолжительности периода ремиссии.

Оценку состояния неспецифической резистентности организма проводили по активности лизоцима смешанной слюны по К.А.Каграмановой З.В. Ермольевой (1966), уровень секреторного иммуноглобулина А в смешанной слюне определяли методом Mancini (1965).

#### 4th the International Conference on Recent Trends in Science and Technology Management 2016

**Полученные результаты:** По характеру клинического течения заболевания больные с РГ были распределены на три группы.

Таблица 1. Характер клинического течения РГ

Степень	Распространенность	Частота рецидивов (в год)
Легкая	23,3%	1-2
Средняя	50%	3-5
Тяжелая	26,7%	более 6

Диагноз рецидивирующий герпес полости рта выставляли на основании данных клинического исследования и ИФА.

В первые сутки после начала лечения метронидазолом и 1% раствором дибазола у всех больных с РГ полости рта отмечалось уменьшение субъективных ощущений. У больных с легким течением заболевания наметилась тенденция к уменьшению размеров элементов поражения. Через 24-48 часов все больные отмечали полное исчезновение зуда, жжения. Отсутствие болезненности отметили 70% больных. У 60% больных через 48ч. слизистая оболочка вокруг элементов поражения утратила признаки воспаления (гиперемия, отек). Отмечалась эпителизация элементов у 56,6% больных с легкой формой. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания через 48ч. от начала лечения наметилась тенденция к уменьшению размеров элементов поражения. Через 72 ч. (3-процедура) у больных с легким течением наблюдалась эпителизация элементов поражения у 84% больных, отсутствовала болезненность имевшихся элементов поражения. У больных со среднетяжелым течением количество элементов сократилось втрое. В группе больных с тяжелым течением заболевания отмечалось уменьшение размеров элементов, отсутствовала болезненность.

На 6-е сутки (после 5 процедуры) у больных с легким течением заболевания наблюдается полная эпителизация элементов поражения. У 13,3 % больных появились одиночные abortивные элементы, которые в течение суток эпителизовались.

У больных со средней тяжестью заболевания на 7-е сутки отмечалось появление новых единичных элементов у 20% больных, но отечность, гиперемия и болезненность элементов отсутствовала, размеры не превышали 0,1-0,2 см. Имевшиеся элементы уменьшались в размерах, цвет их был более бледным. На 9-е сутки у 80% больных произошла эпителизация элементов

#### 4th the International Conference on Recent Trends in Science and Technology Management 2016

поражения. В течение последующих суток не наблюдалось появления новых элементов. У 20% больных на 10-е сутки произошла эпителизация элементов.

У больных с тяжелым течением на 7-сутки (после 6 процедуры) наблюдалось появление новых элементов на видимо здоровой слизистой оболочке, размеры элементов поражения составили 0.2-0.3см, отмечалась незначительная болезненность. В дальнейшем появления элементов не наблюдалось, имевшиеся элементы уменьшались в размерах, проходили воспалительные явления вокруг них. На 11-е сутки наблюдалась эпителизация элементов у 66,6% больных. В течение последующих 2 суток наблюдалась эпителизация элементов поражения у всех больных.

У больных сравнимой группы незначительно сократились сроки лечения. Таким образом, проведенное традиционное лечение не приводило к сокращению сроков эпителизации и не повлияло на рецидивирование процесса (таблица 2).

Таблица 2. Результаты лечения

Степень тяжести	Сроки рецидива (дн.)		Сроки ремиссии (мес)	
	первая группа	вторая группа	первая группа	вторая группа
Легкая	10,0±1,5	5,5±0,7	3,2±0,2	17,5±0,8
Средняя	14,5±,3	9,3±0,8	1,2±0,3	5,3±0,6
Тяжелая	18,0±0,7	12,5±0,6	0,2±0,1	1,6±0,4

$p < 0,05$

Все больные основной группы после проведенного лечения находились под нашим наблюдением в течение 3 лет. Сроки рецидивирования сократились при легкой форме заболевания в 1,8 раз, средней - 1,5, тяжелой - 1,4 раз.

Больные с легким течением заболевания отмечали стойкое улучшение. Так, 50% больных в течение 14,3±0.1 месяцев не отмечали новых рецидивов, 20% больных отмечали появление следующего рецидива через 20,1±1,5 месяцев и 30% больных появление следующего рецидива отмечали через 18,0±0,8 месяцев. В среднем длительность ремиссии составляла 17,5±0,8 месяцев.

В группе больных со средней степенью тяжести также отмечалось стойкое улучшение. Так, у 53,3% больных сроки ремиссии увеличились до 4,9±0,6, у 42,5% больных - до 5,9±0,4,

#### 4th the International Conference on Recent Trends in Science and Technology Management 2016

у 14,2% - до  $5,1 \pm 0,8$  месяцев. В среднем сроки ремиссии составили  $5,3 \pm 0,6$  месяцев.

В группе больных с тяжелым течением наблюдались следующие изменения. Так, у 37,5% больных ремиссии увеличились до  $1,7 \pm 0,7$ , у 22,3% - до  $1,8 \pm 0,4$ , у 40,2% - до  $1,5,0 \pm 0,2$  месяцев. В среднем сроки ремиссии составили  $1,6 \pm 0,4$ . Таким образом, сроки ремиссии увеличились в 2,7-4,0 раз.

Уровень секреторного IgA составил в основной группе  $4,68 \pm 1,26$  г/л, что достоверно ниже показателя сравниваемой группы ( $7,7 \pm 0,03$  г/л,  $p < 0,05$ ).

Содержание лизоцима в ротовой жидкости у больных с РГ было достоверно ниже показателя сравниваемой группы ( $5,95 \pm 1,23$  мг/л и  $17,96 \pm 0,72$  мг/л соответственно,  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о недостаточности местного гуморального иммунитета у больных, что может быть связано с нарушением функций эпителиальных клеток.

Под влиянием метронидазола в сочетании с местным применением 1% раствора дибазола наметилась тенденция к увеличению содержания секреторного иммуноглобулина А ( $4,68 \pm 1,26$  г/л и  $4,95 \pm 0,908$  г/л до и после лечения соответственно). Уровень лизоцима под влиянием этих препаратов достоверно увеличился и составил  $6,7 \pm 0,08$  г/л при показателе до лечения  $5,95 \pm 0,23$  г/л.

Таблица 3. Показатели местного иммунитета в динамике лечения

Иммунологические показатели	До лечения	После лечения	
		1 группа	2 группа
S Ig A (г/л)	$4,68 \pm 1,26$	$4,95 \pm 0,90$	$5,05 \pm 0,34$
Лизоцим (г/л)	$5,95 \pm 0,23$	$6,76 \pm 0,98$	$7,48 \pm 0,73$

$p < 0,05$

Таким образом, у больных с рецидивирующим герпесом полости рта обнаруживались значительные изменения факторов неспецифической защиты, характеризовавшиеся снижением уровня лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в слюне. Применение с лечебной целью указанных препаратов привело к нормализации клинической картины и показателей местного иммунитета.

#### Выводы:

1. Сокращение сроков рецидивирования у больных с легкой формой в 1,8 раз, со средней -1,5, с тяжелой – 1,4 раза и увеличение ремиссии от 2,7 до 4 раз.

#### 4th the International Conference on Recent Trends in Science and Technology Management 2016

2. У больных с рецидивирующим герпесом отмечается статистически значимое уменьшение уровня секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне.

3. Использование метронидазола в сочетании с местным применением 1 % дибазола у больных с рецидивирующим герпесом полости рта увеличивает содержания в слюне секреторного иммуноглобулина А и лизоцима.

#### References:

- [1] Kuzushima K., Kimura H., Kino Y. et al. Clinical manifestations of primary herpes simplex virus type 1 infection in a closed community.
- [2] Suga, S., Asano, Y. Clinical manifestations of the subfamily alpha-herpesvirinae in childhood.
- [3] Englund, J. A.; Zimmerman, M. E.; Swierkosz, E. M.; Goodman, J. L.; Scholl, D. R., and Balfour, H. H. Jr. Herpes simplex virus resistant to acyclovir. A study in a tertiary care center.
- [4] Arvin A.M. Humoral and cell-mediated immunity in neonates with herpes simplex virus infection.
- [5] Yamamoto T., Osaki T., Yoneda K., Ueta E. Immunological investigation of adult patients with primary herpes simplex virus-1 infection.