



Еленская Ю.Р.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Yelenskaya Yu.

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

## Схема лечения пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом

Scheme of treatment of patients with chronic recurrent herpetic stomatitis

### Резюме

Острые и хронические рецидивирующие формы герпетического стоматита преобладают над другими поражениями слизистой оболочки ротовой полости у детей и составляют 80,18% от всех случаев обращений в стоматологические поликлиники. У подавляющего количества пациентов с рецидивирующим герпетическим стоматитом не выявляется сенсibilизация лимфоцитов к антигенам вируса простого герпеса в РБТЛ. У пациентов с рецидивирующим герпетическим стоматитом увеличивается частота положительных значений РБТЛ на антигены вируса при добавлении интерлейкина-2 в бластные культуры клеток, что указывает на его недостаточную продукцию. Вакцинация хронически инфицированных вирусом простого герпеса людей сопровождается усилением в 3–4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета, реакции задержки миграции лимфоцитов, тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител, выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания комплемента) остается неизменными. Пациентам с тяжелой и среднетяжелой формами рецидивирующего герпетического стоматита возможно применение следующей схемы лечения: пять инъекций ронколейкина 500 000 МЕ подкожно, которые чередуют с внутрикожным введением герпетической вакцины по 0,2 мл с интервалом 48 часов. Применение данной схемы терапии позволяет, с одной стороны, добиваться более чем у половины пациентов отсутствия рецидивов заболевания, а с другой – сокращать продолжительность рецидивов в 2–3 раза.

**Ключевые слова:** герпетический стоматит, РБТЛ, герпетическая вакцина, ронколейкин.

### Abstract

Acute and chronic relapsing forms of herpetic stomatitis prevail over other damages of the oral mucosa in children and make up to 80.18% of all cases of appeals to dental clinics. Sensitization of lymphocytes to antigens of herpes simplex virus in blast-transformation reaction (BTR) is not revealed in the majority of cases of relapsing herpetic stomatitis. The frequency of positive results of virus antigens with the addition of interleukin-2 into blast cell cultures BTR to increases, which indicates the insufficient production of interleukin-2. Vaccination of individuals chronically infected with herpes simplex virus is accompanied by the increased (by 3–4 times) specific reactions of T-cell immunity, delayed migration of lymphocytes, whereas the high level of B-cell response (antibody titer detectable in the reactions of neutralization and complement fixation) remains unchanged. The following scheme of treatment is possible in severe and moderate forms of relapsing herpetic stomatitis: five injections of roncoleukin 500 000 IU subcutaneously, which are alternated with intradermal injection of herpetic vaccine 0.2 ml every 48 hours. The use of this scheme lets to

achieve the absence of recurrence of the disease, on the one hand, and reduce the duration of relapse by 2–3 times more than in half of the patients, on the other hand.

**Keywords:** herpetic stomatitis, RBTL, herpetic vaccine, roncoleukin.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Известно, что острые и хронические рецидивирующие формы герпетического стоматита преобладают над другими поражениями слизистой оболочки ротовой полости у детей и составляют 80,18% от всех случаев обращений в стоматологические поликлиники. В последние годы отмечается увеличение числа хронического рецидивирующего герпетического стоматита (ХРГС) у детей.

Для лечения пациентов с герпетическим стоматитом целесообразно применять препараты противовирусного действия и средства, повышающие резистентность организма [1]. Терапию ХРГС проводят с учетом степени тяжести, периода его развития, сопутствующей патологии, проводимой ранее терапии и ее эффективности. Методы лечения подразделяются на местные и общие, которые характеризуются этиологической, патогенетической и симптоматической направленностью [2].

Основные задачи при лечении ХРГС:

- уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекции;
- предупреждение развития осложнений и максимально возможное удлинение периода ремиссии.

Наиболее эффективным методом лечения считают использование вирусспецифических химиопрепаратов [3]. Большинство авторов рекомендуют сочетать как химиопрепараты, так и применение, с целью коррекции тех иммунных нарушений, на фоне которых рецидивирует инфекция, различных сочетаний иммунопрепаратов [4].

Общая схема лечения пациентов с ХРГС может быть представлена следующими направлениями [5]:

1. Во время рецидива заболевания показана комбинированная терапия с использованием противовирусных химиопрепаратов и иммунотерапия.
2. В период ремиссии – вакциноterapia.

Перспективно применение новых препаратов, обладающих противовирусной активностью (трифлуридин, лобукавир, эдоксудин) или двойным действием – противовирусным и иммуотропным (гроприносин, ферровир) [6]. Известно, что противовирусные препараты не влияют на частоту рецидивов герпетической инфекции (ГИ), а способны только сокращать продолжительность заболевания. В литературе значительное внимание уделяется использованию химиопрепаратов (ацикловир, алпизарин, хелепин, зовиракс, виroleкс) в комбинации с лечебными средствами, повышающими резистентность организма (реоферон, индукторы интерферонов, иммуномодуляторы, специфические и неспецифические для ВПГ иммуноглобулины, вакцины). Пациенты с ГИ нуждаются в поливитаминах, нуклеинате натрия, противогерпетиче-



ском гамма-глобулине. Учитывая ответственность NK-клеток за элиминацию вирусинфицированных клеток, большое значение в лечении пациентов с хронической герпетической инфекцией уделяется нормализации активности Т-клеточного звена иммунитета. При этом используются как тимические препараты тимуса (тималин, тактивин), так и более современные (имунофан, ронколейкин, аффинолейкин). Ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2) является эффективным средством в лечении ГИ, использование которого оправдано как в сочетании противовирусных средств, так и в межрецидивный период [10]. Использование иммуномодулирующей терапии способствует нормализации иммунного и цитокинового статуса. Усиливается пролиферация, активация и дифференцировка Т и В-лимфоцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса, повышается активность естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулируются Т-хелперы 1-го и 2-го типа. О.Ф Рабинович с соавт. (2005), обобщая опыт лечения пациентов с ХРГС, рекомендует ввести в схему лечения не только препараты с противогерпетической активностью, но и препараты иммунокорректирующего действия, такие как полиоксидоний, обладающий антиоксидантной активностью и усиливающий действие противовирусных препаратов [7]. Для профилактики ХРГС рекомендовано использовать противогерпетическую вакцину. Вакцинация хронически инфицированных ВПГ людей сопровождается усилением в 3–4 раза специфических реакций Т-клеточного иммунитета (реакции бласттрансформации лимфоцитов – РБТЛ), реакции задержки миграции лимфоцитов (РЗМЛ), тогда как высокий уровень В-клеточных реакций (титр антител, выявляемый в реакциях нейтрализации и связывания комплекта) остается неизменными. Усиление сенсibilизации к антигенам ВПГ, выявляемое в РБТЛ, сохранялось в течение 45 дней после курса внутрикожной вакцинации (5 инъекций). Сравнительное изучение активности реакций Т-клеточного иммунитета у вакцинируемых показало усиление специфической Т-киллерной активности лимфоцитов. Вакцинация способствует стимуляции высокой активности NK-клеток и прекращению вирусемии. Показанием к применению вакцины является наличие более трех рецидивов герпетической инфекции в год либо меньше при тяжелом течении процесса. В Республике Беларусь используется тактика, предложенная профессором В.М. Семеновым и соавт. (1999), согласно которой профилактическое применение герпетической вакцины рекомендуется проводить под контролем уровня сенсibilизации к антигенам вируса, выявляемого в РБТЛ [8].

Исходя из вышеизложенного несомненный интерес представляет применение, с одной стороны, в заместительной терапии в виде ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2, с другой – активного стимулятора клеточного звена иммунитета: герпетической вакцины. В настоящее время известно, что интерлейкин-2 относится к ключевым цитокинам, инициирующим развитие специфического иммунного ответа. В организме человека интерлейкин-2 проявляется множественным Т-клеточным ростовым фактором, определяющим пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, что в свою очередь приводит к появлению субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов памяти и цитотоксических Т-лимфоцитов. Данный медиатор иммунного ответа

ускоряет продукцию и секрецию не менее десятка разных цитокинов, интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, моноцитами, а также продукцию и секрецию В-лимфоцитов, иммуноглобулинов всех изотипов.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние ронколейкина и герпетической вакцины в лечение пациентов с ХРГС.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошли 16 пациентов, получавших пять инъекций ронколейкина (ООО «НПК Биотех», Россия) 500 000 МЕ подкожно, которые чередовали с внутрикожным введением герпетической вакцины («Витагерпавак» ЗАО фирма «Витафарма») по 0,2 мл с интервалом 48 часов. Лечение проводили в УЗ «Витебская областная инфекционная клиническая больница». Возраст включенных в исследование пациентов с хронической рецидивирующей герпетической инфекцией составил от 4 до 12 лет.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большую часть пациентов (87,5%), принимавших участие в исследовании, составили дети, страдающие ХРГС на протяжении от одного года до трех лет. У большей части пациентов – 13 человек (81,25%) была выявлена среднетяжелая форма заболевания (4–6 рецидивов в год). У 3 человек (18,75%) диагностирована тяжелая форма хронического рецидивирующего герпетического стоматита (шесть и более рецидивов в год). В испытуемую группу вошли пациенты с активными проявлениями рецидивирующего герпетического стоматита (подтвержденные данными цитологических исследований соскобов и ПЦР), у которых не наблюдалось существенных положительных результатов от проводимой ранее терапии системными и местными противогерпетическими средствами.

Клиническую эффективность проведенного лечения у пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом оценивали в соответствии со следующими критериями:

- снижение частоты рецидивов в год;
- уменьшение длительности рецидива;
- характер течения рецидива (типичные, атипичные, abortивные высыпания);
- изменение субъективной симптоматики.

Для оценки выраженности клинической симптоматики учитывали возможность появления манифестных и асимптомных, атипичных и abortивных форм заболевания. Всем находившимся под наблюдением пациентам проводилось лечение с использованием традиционной терапии и разработанной нами методики.

Схема проведения лечения с применением ронколейкина и герпетической вакцины представлена в табл. 1.

В конце первого года наблюдения у пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом (16 человек), лечившихся с



применением ронколейкина и герпетической вакцины, отмечены следующие результаты (табл. 2):

- рецидивов в течение года не отмечалось у девяти пациентов (56,25%);
  - легкая форма диагностирована у четырех пациентов (25,0%);
  - среднетяжелая форма рецидивирующего герпетического стоматита зарегистрирована у двух детей (12,50%);
  - тяжелая форма заболевания сохранялась у одного ребенка (6,25%).
- К концу второго года наблюдалось дальнейшее улучшение клинических показателей в данной группе:
- стойкая ремиссия наблюдалась у двенадцати детей (75,0%);
  - среднетяжелая форма выявлена у одного пациента (6,25%);
  - у трех пациентов (18,75%) заболевание стало протекать в легкой форме.

В результате проводимой терапии с применением ронколейкина и герпетической вакцины длительность рецидивов сокращалась в 2, а иногда и в 3 раза, клиническая картина имела менее выраженный

**Таблица 1**  
**Последовательность назначений пациентам с рецидивирующим герпетическим стоматитом лечебно-профилактического комплекса: ронколейкин + герпетическая вакцина**

День	Выполняемые действия
1	Кровь на антитела (АТ) к ВПГ (ИФА), соскоб (ПЦР), РБТЛ, ИЛ-2. Герпетическая вакцина по 0,2 мл внутривенно в сгибательную поверхность предплечья
2	Перерыв
3	Ронколейкин по 500 тыс. МЕ подкожно в среднюю наружную треть плеча
4	Перерыв
5	Герпетическая вакцина по 0,2 мл внутривенно в сгибательную поверхность предплечья
6	Перерыв
7	Ронколейкин по 500 тыс. МЕ подкожно в среднюю наружную треть плеча
8	Перерыв
9	Герпетическая вакцина по 0,2 мл внутривенно в сгибательную поверхность предплечья
10	Перерыв
11	Ронколейкин по 500 тыс. МЕ подкожно в среднюю наружную треть плеча
12	Перерыв
13	Герпетическая вакцина по 0,2 мл внутривенно в сгибательную поверхность предплечья
14	Перерыв
15	Ронколейкин по 500 тыс. МЕ подкожно в среднюю наружную треть плеча
16	Перерыв
17	Герпетическая вакцина по 0,2 мл внутривенно в сгибательную поверхность предплечья
18	Перерыв
19	Ронколейкин по 500 тыс. МЕ подкожно в среднюю наружную треть плеча
20, 30 <sup>1</sup>	Кровь на АТ к ВПГ (ИФА) <sup>1</sup> , соскоб (ПЦР) <sup>2</sup> , РБТЛ, ИЛ-2

Примечания: <sup>1</sup> – при отсутствии рецидива, <sup>2</sup> – при наличии высыпаний.

**Таблица 2**

**Частота рецидивов у пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом (n=16) до и после проведенной терапии с применением ронколейкина и герпетической вакцины в течение двух лет наблюдения**

Количество рецидивов у пациентов после лечения, n (%)							
1–3 раза в год		4–6 раз в год		Без рецидивов		Без изменений	
Первый год	Второй год	Первый год	Второй год	Первый год	Второй год	Первый год	Второй год
4 (25,0±5,98)	3 (18,75±5,26)	2 (12,50±4,89)	1 (6,25±3,45)	9 (56,25±3,97)	12 (75,0±4,89)	1 (6,25±3,45)	–

характер, а в ряде случаев заболевание протекало с минимальными проявлениями, разрешавшимися в течение 3–4 суток. Средняя продолжительность рецидива уменьшилась с  $6,71 \pm 0,1$  дня до  $4,37 \pm 0,39$  дня в первый год и до  $3,21 \pm 0,24$  дня во второй год.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с тяжелой и среднетяжелой формами хронического рецидивирующего герпетического стоматита показано применение следующей схемы: пять инъекций ронколейкина по 500 000 МЕ подкожно в наружную среднюю треть плеча через 48 часов, которые чередуют с герпетической вакциной по 0,2 мл внутривенно в среднюю сгибательную поверхность предплечья через 48 часов. Применение данной схемы терапии позволяет, с одной стороны, добиваться более чем у половины пациентов отсутствия рецидивов заболевания, а с другой – сокращать продолжительность рецидивов в 2–3 раза.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Semenova T.B. (2001) Genital'nii herpes u zhenshin [Genital herpes in women] *Russkii meditsinskii zhurnal.*, vol. 9, no 6, pp. 237–242.
2. Mihailovskaya, V.P. (2009) *Herpesvirusi v patologii chelyustno-litsevoi oblasti u detei: ucheb. metod. posobie* [Herpesviruses in the pathology of the maxillofacial area in children] 2-e izd. dop. Minsk: BGMU, 75 p.
3. Astapov, A.A. (2009) *Protivovirusnie preparati v pediatricheskoi praktike: ucheb.-metod. posobie* [Herpesviruses in the pathology of the maxillofacial region in children: study guide] 2-e izd., pererab. i dop. Minsk: BGMU, 32 p.
4. Kumar M. [et al.] (2009) A Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate Valacyclovir Alone and with Aspirin for Asymptomatic HSV-1 DNA Shedding in Human Tears and Saliva. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, no 12, pp. 5601–5608.
5. Semenov V.M. (2002) *Metodi lecheniya retsidiviruyushei gerpeticheskoi infektsii* [Methods of treatment of recurrent herpetic infection] *Vestnik VGMU*, vol. 1, no 2, pp. 102–108.
6. Semyonov V.M. [i dr.] (2000) *Primenenie gerpeticheskoi vaksini pri retsidiviruyushei gerpeticheskoi infektsii kozhi i slizistih obolochek* [The use of herpetic vaccine in patients



- with recurrent herpetic infections of skin and mucous membranes.] Patogenez, diagnostika, terapiya i profilaktika infektsii, peredavaemih polovim putem, i kozhnih boleznei [Pathogenesis, diagnosis, therapy and prevention of sexually transmitted infections and skin diseases] Materiali plenuma. Minsk. pp. 174–176.
7. Rabinovich O.F. (2005) Effektivnost' tabletirovannoi formi polioksidoniya v kompleksnom lechenii bol'nih s retsiviruyuschim gerpeticheskim stomatitom [Effectiveness of the pelleted form of polyoxidonium in the complex treatment of patients with recurrent herpetic stomatitis] *Opportunisticheskie infektsii: problemi i perspektivi. Vipusk 2* [Opportunistic infection: problems and perspectives. Issue 2]. Pod obsch. red. prof. Yu.V. Red'kina, kand. med. nauk O.A. Miroshnika. Omsk: Izd-vo «Poligraficheskii tsentr». P. 93–102.
  8. Semyonov V.M. [i dr.] (2005) Printsipi i metodi lecheniya bol'nih retsiviruyuschei gerpeticheskoi infektsiei [Principles and methods of treatment of patients with recurrent herpetic infection] *Med. novosti*, no 12, pp. 146–148.

---

Поступила / Received: 13.03.2017

Контакты / Contacts: yulia\_baz@mail.ru