

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА

УДК 616.31-002.2:616.523-059
Поступила 12.09.2012 г.



С.А. Спиридонова, ассистент кафедры терапевтической стоматологии;
С.М. Толмачева, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии;
Л.М. Лукиных, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — определить эффективность комплексного использования фамцикловира (Фамвира) для подавления инфекции вируса простого герпеса и индуктора интерферона Кагоцела, обладающего иммуномодулирующим эффектом, у пациентов с клинически диагностированными рецидивами герпетического стоматита в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 32 пациента (26 женщин и 6 мужчин), страдающих герпетическим стоматитом, в возрасте 20–63 лет, с указанием в анамнезе от 2 до 8 обострений в год. Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе (n=12) больные получали лечение Ацикловиром по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в день, 5 дней; во 2-й (n=10) — Фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней; в 3-й (n=10) — Фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней и Кагоцелом по 2 таблетки (12 мг) 3 раза в день, 5 дней. Местное лечение для пациентов всех групп было одинаковым: на проблемные участки наносили гель «Виру-Мерц серол».

Результаты. В группе, больные которой при комплексном лечении получали Фамвир и Кагоцел, острые проявления герпетического стоматита (отек, гиперемия и наличие первичных элементов поражения в полости рта) купировались в наиболее короткие сроки — на 6-е сутки, отмечено наименьшее количество рецидивов в течение года ($1,8 \pm 0,5$; $p < 0,001$), среднее время для возникновения первого клинически подтвержденного эпизода повреждения было значительно больше (52,1 дня; $p < 0,05$). Избыточное содержание IgA и IgG на 10-й день исследования в сыворотке крови было характерно для пациентов других групп.

Заключение. Комплексное лечение герпетического стоматита противовирусным препаратом Фамвиром и индуктором интерферона Кагоцелом позволяет получить максимальный эффект за минимально короткое время, в частности добиться наиболее быстрого купирования клинических проявлений и стойкой, длительной ремиссии.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий герпетический стоматит; Фамвир; Кагоцел.

English

Complex Therapy of Chronic Recurrent Herpetic Stomatitis

S.A. Spiridonova, Tutor, the Department of Therapeutic Dentistry;
S.M. Tolmacheva, PhD, Associate Professor, the Department of Therapeutic Dentistry;
L.M. Lukinykh, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod,
Russian Federation, 603005

The aim of the investigation was to assess the efficiency of complex use of famcyclovir (Famvir) to suppress herpes simplex virus infection, and interferon inducer Kagocel having immune modulating properties in patients with clinically diagnosed recurrences of herpetic stomatitis in past medical history.

Materials and Methods. We examined and treated 32 patients (26 female and 6 male) suffering from herpetic stomatitis, aged 20–63, with 2–8 disease recurrences a year indicated in the past history. The patients were divided into three groups: group 1 (n=12) patients were given Acyclovir, 1 tablet (200 mg) 5 times a day, for 5 days; group 2 (n=10) — Famvir, 1 tablet (250 mg) bid, for 5 days; group 3 (n=10) — Famvir, 1 tablet (250 mg) bid, for 5 days, and Kagocel: 2 tablets (12 mg) thrice daily, for 5 days. Local treatment for all patients was the same: Viru-Merz Serol gel was applied on problem areas.

Results. In combination therapy patients taking Famvir and Kagocel, acute manifestations of herpetic stomatitis (edema, hyperemia, and the presence of primary signs in oral cavity) were arrested in the shortest time — on day 6. These patients had the fewest recurrences within a year (1.8 ± 0.5 ; $p < 0.001$), the average period of the first clinically confirmed episode was significantly larger (52.1 days; $p < 0.05$). The patients of other groups were characterized by excess content of IgA and IgG in blood serum on day 10.

Для контактов: Спиридонова Сания Ахмедовна, тел. раб. 8(831)419-78-52, тел. моб. +7 908-239-32-74; e-mail: saniyaspiridonova@mail.ru

Conclusion. Complex therapy of herpetic stomatitis by antiviral medication Famvir and interferon inducer Kagocel results in maximum effect within a minimally short period of time, and enables to arrest clinical manifestations and achieve a stable and long remission.

Key words: chronic recurrent herpetic stomatitis; Famvir; Kagocel.

Европейским региональным бюро ВОЗ герпесвирусные инфекции отнесены в группу болезней, от которых зависит будущее инфекционной патологии, поскольку инфицированность и заболеваемость герпесом в общей популяции опережают скорость прироста населения Земли. Более 99% городского населения во всех странах мира инфицировано одним или несколькими серовариантами вируса простого герпеса (ВПГ) [1].

Клинические проявления назолабиального герпеса обычно связаны с репликацией ВПГ 1-го типа (ВПГ-1). В последние годы увеличилась частота случаев лабиального герпеса, вызываемого ВПГ 2-го типа (ВПГ-2). При этом установлено, что 50–70% взрослых, обращающихся к врачу, имеют антитела к ВПГ-2, хотя при этом многие из них ни разу не перенесли клинически выраженные эпизоды заболевания [2, 3].

Распространенность герпеса растет с каждым годом [4, 5]. Эпидемия продолжается, в частности, потому, что у пациентов с субклиническими или атипичными формами заболевания ВПГ-инфекция не всегда может быть диагностирована и для них характерна редкая реактивация [6–9].

Основными задачами лечения герпетического стоматита (ГС) являются уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекции, а также снижение количества рецидивов в год. Исследователи, в том числе российские, занимающиеся изучением проблемы ВПГ, полагают, что обострение ГС связано с неблагоприятными изменениями иммунного статуса, следовательно, при часто рецидивирующем течении герпетической инфекции обосновано проведение иммунопрофилактики обострений, включающей назначение препаратов на основе интерферона (ИФН) или стимуляторов их эндогенного синтеза [8].

Цель исследования — определить эффективность комплексного использования фамцикловира (Фамвира) для подавления инфекции вируса простого герпеса и индуктора интерферона Кагоцела, обладающего иммуномодулирующим эффектом, у пациентов с клинически диагностированными рецидивами герпетического стоматита в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 32 пациента (26 женщин и 6 мужчин), страдающих ГС, в возрасте 20–63 лет. Частота рецидивов заболевания составила от 2 до 8 обострений в год. Диагноз был поставлен на основании характерного поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР), красной каймы губ и кожных покровов лица, а также с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволившей выявить в слюне ВПГ-1, ВПГ-2, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа. В зависимости от вида терапии пациенты были разделены на три группы. Пациенты 1-й группы (n=12) получали лечение Ацикловиром по 1 таблетке (200 мг)

5 раз в день, 5 дней. Пациенты 2-й группы (n=10) получали лечение Фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней. Пациенты 3-й группы (n=10) получали лечение Фамвиром по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в день, 5 дней и Кагоцелом по 2 таблетки (12 мг) 3 раза в день, 5 дней. Местное лечение для пациентов всех групп было одинаковым: гель «Виру-Мерц серол» наносили на проблемные участки СОПР и красной каймы губ 4–5 раз в день, 5 дней. В случае возникновения рецидивов заболевания пациентам во всех группах назначали повторную терапию.

В динамике наблюдения проводили контрольные обследования: в 1-й день клинических проявлений и на 10-й день после проведенного лечения. Показатели клеточного иммунитета исследовали методом постановки реакции с моноклональными антителами в сыворотке крови. Титр IgM, IgA и IgG определяли с помощью иммуноферментного анализа сыворотки крови.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Крускала–Уоллиса и χ^2 -критерия Пирсона.

Результаты и обсуждение. Фамвир (МНН — фамцикловир) — новый противовирусный препарат (NOVARTIS PHARMA, AG, Швейцария). После приема внутрь быстро превращается в пенцикловир, обладающий активностью в отношении вирусов герпеса человека, включая вирус Varicella zoster (вирус опоясывающего герпеса) и Herpes simplex 1-го и 2-го типов, а также вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус.

Пенцикловир попадает в инфицированные вирусом клетки, где под действием вирусной тимидинкиназы быстро превращается в монофосфат, который, в свою очередь, при участии клеточных ферментов переходит в трифосфат. Пенцикловира трифосфат находится в инфицированных вирусами клетках более 12 ч, подавляя в них репликацию вирусной ДНК. Концентрация пенцикловира трифосфата в неинфицированных клетках не превышает минимальную определяемую, поэтому в терапевтических концентрациях пенцикловир не оказывает влияния на неинфицированные клетки.

Пенцикловир активен в отношении недавно обнаруженных устойчивых к ацикловиру штаммов вируса Herpes simplex с измененной ДНК-полимеразой. Частота возникновения резистентности к Фамвиру (пенцикловиру) не превышает 0,3%, у пациентов с нарушенным иммунитетом — 0,19. Установлено, что Фамвир существенно снижает выраженность и длительность постгерпетической невралгии у пациентов с опоясывающим герпесом. Биодоступность пенцикловира после перорального приема Фамвира составляет 77%. Максимальная концентрация пенцикловира в крови после приема внутрь Фамвира в дозах 250 мг достигается в среднем через 45 мин и составляет 1,6 мкг/мл. Связывание с белками плазмы пенцикло-

вира и его 6-дезоксипредшественника составляет менее 20%. При повторных приемах препарата кумуляции не отмечено. Период полувыведения пенцикловира из плазмы в конечной фазе после приема однократной и повторных доз составляет около 2 ч. Фамвир выводится в основном в форме пенцикловира и его 6-дезоксипредшественника, которые экскретируются с мочой в неизменном виде.

Новый отечественный индуктор интерферона Кагоцел (МНН — кагоцел) — это высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника. У этого препарата отсутствует антигенная активность. Госсипол в нем (в количестве 3%) находится в связанном виде и в процессе метаболизма не выделяется.

Препарат обладает интерферониндуцирующим, а также противовирусным действием; активен в отношении вирусов гриппа и ВПГ. Он способен полностью предотвращать развитие вирусспецифического цитопатического эффекта в отношении включенных в исследование штаммов вируса герпеса. Препарат также обладает выраженной способностью подавлять репродукцию штамма ВПГ-1, обладающего резистентностью к Ацикловиру, и штамма с двойной резистентностью — к Ацикловиру и фосфорно-уксусной кислоте.

Основным механизмом действия Кагоцела является способность индуцировать продукцию интерферона. Он способствует образованию в организме человека так называемого позднего интерферона, который является смесью альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Стимулирует продукцию физиологических количеств гамма-интерферона, вызывает продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При назначении в терапевтических дозах препарат не токсичен, не накапливается в организме. Кагоцел не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, эмбриотоксическим действием, не канцерогенен.

«Виру-Мерц серол» (МНН — тромантадин) — противовирусный препарат для наружного применения (Германия). Содержит активное вещество тромантадина гидрохлорид — 10 мг/г и наполнители. Он активен в отношении вирусов Herpes simplex 1-го и 2-го типов, Herpes zoster. Ингибирует абсорбцию и пенетрацию ви-

русов внутрь клетки. Резистенции вирусов к препарату не возникает. Гель «Виру-Мерц серол» снижает характерные для проявления герпетической инфекции боль, зуд и жжение, сокращает длительность течения заболевания, удлиняет периоды ремиссии. Прием в течение первых 2–3 ч от начала заболевания предотвращает его дальнейшее развитие. Препарат наносят на поврежденные участки 3–5 раз в сутки (при необходимости чаще), слегка втирая.

Ацикловир (МНН — ацикловир) — противовирусный препарат, эффективный в отношении ВПГ, опоясывающего герпеса и ветряной оспы. Сходство структур Ацикловира и дезоксигуанидина позволяет Ацикловиру взаимодействовать с вирусными ферментами, что приводит к прерыванию размножения вируса. После внедрения препарата в пораженную вирусом клетку под влиянием тимидинкиназы, выделяемой вирусом, Ацикловир превращается в ацикловир монофосфат, а затем в активную форму — ацикловир трифосфат, который блокирует репликацию вирусной ДНК. Препарат действует избирательно на синтез вирусной ДНК. На репликацию ДНК клетки хозяина ацикловир трифосфат практически не влияет.

Лечение больных ГС с использованием Фамвира и Кагоцела способствовало более быстрому купированию клинических симптомов заболевания, в том числе уменьшению болевых ощущений, зуда в области высыпаний, отека и эритемы, количества элементов поражения. В целом острые проявления ГС в 1-й группе исчезали на 9-е сутки, во 2-й группе — на 6-е сутки, в 3-й группе — на 6-е сутки.

Через 10 дней после лечения в 1-й группе болевой синдром купировался на 83%, отек и гиперемия в области пораженных участков СОПР и губ по-прежнему наблюдались в 12% случаев, уменьшилось количество эрозий. Во 2-й группе через 10 дней болевой синдром купировался на 93%, отек и гиперемия в области пораженных участков СОПР и губ оставались лишь в 3% случаев, эрозии отсутствовали. В 3-й группе болевой синдром купировался на 98%, отек и гиперемия в области пораженных участков СОПР и губ выявлялись лишь в 3% случаев, на 10-й день лечения эрозии отсутствовали.

На 10-й день после проведения лечения у всех пациентов при повторном исследовании слюны ДНК и ранние белки вируса не определялись, что свидетельствовало об окончании его репликации. Оценка специфического иммунитета показала, что изменение содер-

Показатели иммунного статуса у больных герпетическим стоматитом до и после лечения (X±m)

Группы	IgG		IgA		IgM	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ацикловир + «Виру-Мерц серол» (1-я группа)	18,940±0,032	17,2400±0,0264	3,9300±0,0088	3,8000±0,0084	1,8200±0,0042	1,8400±0,0041
Фамвир + «Виру-Мерц серол» (2-я группа)	16,260±0,029	17,9900±0,0199	3,5700±0,0078	3,8200±0,0088	1,6400±0,003	1,5700±0,0041
Фамвир + Кагоцел + «Виру-Мерц серол» (3-я группа)	14,330±0,029	14,170±0,025	3,220±0,007	2,8600±0,0075	1,5200±0,0028	1,670±0,003

Примечание: p<0,05 — статистически значимые различия значений IgG до и после лечения; p<0,001 — для значений IgA и IgM до и после лечения.

жания IgG, IgA, IgM в сыворотке крови укладывается в рамки общепринятой нормы.

Избыточное содержание IgG наблюдалось у 8 пациентов до начала лечения, на 10-й день лишь у 3 пациентов его содержание превышало норму (данные пациенты получали монотерапию Ацикловиром). Повышенное содержание IgA наблюдалось у 11 человек до начала лечения. При проведении контрольного исследования через 10 дней его содержание осталось прежним у 3 пациентов, у 2 пациентов зарегистрировано повышение количества IgA в сыворотке крови (данные пациенты получали монотерапию Ацикловиром и монотерапию Фамвиром). Количественное значение IgM в сыворотке крови до лечения и после полученной терапии оставалось прежним (см. таблицу).

Положительный эффект комплексной терапии также проявлялся снижением числа рецидивов в течение года: в среднем около $4,7 \pm 0,4$ рецидива в год — в 1-й группе; $4,0 \pm 0,4$ рецидива — во 2-й группе; $1,8 \pm 0,5$ рецидива — в 3-й группе ($p < 0,001$). Средняя продолжительность ремиссии заболевания в 1-й группе составила $28,9 \pm 2,3$ сут, во 2-й — $30,0 \pm 2,9$ сут, в 3-й — $52,1 \pm 8,1$ сут ($p < 0,05$).

Заключение. Комплексное лечение герпетического стоматита противовирусным препаратом и индуктором интерферона (Фамвир и Кагоцел) позволяет получить максимальный эффект за минимально короткое время, в частности добиться наиболее быстрого купирования клинических проявлений (болевого синдрома, отек, гиперемия) и стойкой, длительной ремиссии, снизить число рецидивов и привести показатели IgG, IgA, IgM в сыворотке крови в рамки общепринятой нормы.

Литература

1. Наровлянский А.Н., Халдин А.А., Мезенцева М.В., Баскакова Д.В., Гетия Т.Б. Интерферониндуцирующая активность геля Виру-Мерц Серол in vitro и его эффективность при купировании рецидивов простого герпеса. Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение Герпес 2009; 1: 28–32.
2. Liu T., Tang Q., Hendricks R.L. Inflammatory infiltration of the trigeminal ganglion after herpes simplex virus type 1 corneal infection. *J Virol* 1996; 70: 264–271.
3. Lowhagen G.B., Tunback P., Andersson K., Bergstrom T., Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 179–182.
4. Pithon M.M., Andrede A.C. Primary herpetic gingivostomatitis in an adult patient using an orthodontic Appliance. *Int J Odontostomat* 2010; 4(2): 157–160.
5. Шаков И.М. Опоясывающий лишай. Лечащий врач 2011; 10: 14–15.

6. Шаков И.М. Состояние иммунитета при рецидивирующем генитальном герпесе. Вестник последипломного медицинского образования. Спец. вып. Психотерапия на рубеже тысячелетий: опыт прошлого — взгляд в будущее 2000; 2: 20–21.

7. Van Benthem B.H., Spaargaren J., Van Den-Hoek J.A., Merks J., Coutmho R.A., Prins M. Prevalence and risk factors of HSV-1 and HSV-2 antibodies in European HSV infected women. *Sex Transm Infect* 2001; 77(2): 20–124.

8. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Разживина Н.В. Сочетанное применение Лейкинферона с Полиоксидонием при лечении рецидивирующего герпетического стоматита. Клиническая стоматология 2003; 4: 54–59.

9. Таха Т.В. Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы лечения. Русский медицинский журнал 2012; 34: 1644–1647.

References

1. Narovlyanskiy A.N., Khaldin A.A., Mezentseva M.V., Baskakova D.V., Getiya T.B. Interferonindutsiruyushchaya aktivnost' gelya Viru-Merts Serol in vitro i ego effektivnost' pri kupirovani retsidivov prostogo gerpesa [Interferon-induced activity of Viru-Merz Serol gel in vitro and its efficiency in arresting herpes simplex recurrences]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. Prilozhenie Gerpes — Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Herpes Supplement* 2009; 1: 28–32.
2. Liu T., Tang Q., Hendricks R.L. Inflammatory infiltration of the trigeminal ganglion after herpes simplex virus type 1 corneal infection. *J Virol* 1996; 70: 264–271.
3. Lowhagen G.B., Tunback P., Andersson K., Bergstrom T., Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000; 76(3): 179–182.
4. Pithon M.M., Andrede A.C. Primary herpetic gingivostomatitis in an adult patient using an orthodontic appliance. *Int J Odontostomat* 2010; 4(2): 157–160.
5. Shakov I.M. Opoyasyvayushchiy lishay [Herpes zoster]. *Lechashchiy vrach — Attending Doctor* 2011; 10: 14–15.
6. Shakov I.M. Sostoyanie immuniteta pri retsidiviruyushchem genital'nom gerpese [Immunity state in recurrent genital herpes]. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya. Spets. vyp. Psikhoterapiya na rubezhe tysyacheletiy: opyt proshlogo — vzglyad v budushchee — Medical Postgraduate Education Reporter. Special Issue. Psychotherapy at the Turn of Millennium: Past Experience and Looking into the Future* 2000; 2: 20–21.
7. Van Benthem B.H., Spaargaren J., Van Den-Hoek J.A., Merks J., Coutmho R.A., Prins M. Prevalence and risk factors of HSV-1 and HSV-2 antibodies in European HSV infected women. *Sex Transm Infect* 2001; 77(2): 20–124.
8. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Razzhivina N.V. Sochetannoe primenenie Leykinferona s Polioksidoniem pri lechenii retsidiviruyushchego gerpetcheskogo stomatita [Combined use of Interferon alpha and Polyoxidonium in the treatment of recurrent herpetic stomatitis]. *Klinicheskaya Stomatologiya — Clinical Dentistry* 2003; 4: 54–59.
9. Takha T.V. Opoyasyvayushchiy gerpes: klinika, diagnostika, printsipy lecheniya [Herpes zoster: clinical picture, diagnostics, management principles]. *Rus Med Z — Russian Medical Journal* 2012; 34: 1644–1648.