

О.Ю. Кузнецова, И.И. Балаболкин,  
М.А. Харитоновна, Ю.Г. Мингазова

**ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ИММУНОТЕРАПИИ  
РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО  
СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

**Монография**

**КАЗАНЬ  
2021**

**УДК 616.31–002–02:616.523–053.2–08**

**ББК 57.33+52.54**

**К 89**

Печатается по решению учебно-методической комиссии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»  
(Протокол № 1 от 16 сентября 2021 г.)

**Рецензенты:**

**Маланичева Татьяна Геннадьевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской терапии ВГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ

**Ильинская Ольга Николаевна**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии ИФМиБ КФУ

**Кузнецова О.Ю.**

**К 89** Инновационный подход к иммунотерапии рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями: монография / О.Ю. Кузнецова, И.И. Балаболкин, М.А. Харитоновна, Ю.Г. Мингазова. – Казань: РИЦ «Школа», 2021 – 121 с.

**ISBN 978-5-00162-418-9**

В монографии обобщены результаты многолетних собственных исследований и данные литературы по медицинским и социальным проблемам в области здравоохранения детского населения. Освещен современный подход к иммунотерапии при лечении рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями.

Монография предназначена для студентов, аспирантов преподавателей медицинских высших учебных заведений, врачей и научных работников

*Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.*

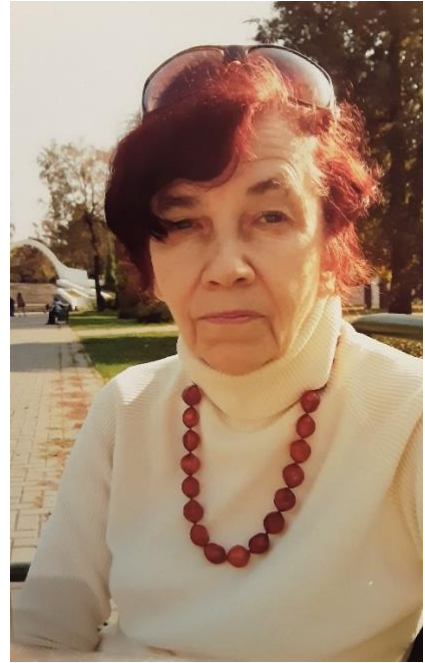
**УДК616.31–002–02:616.523–053.2**

**ББК 57.33+52.54**

© Кузнецова О.Ю., Балаболкин И.И., Харитоновна М.А., Мингазова Ю.Г., 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ГЛАВА I. ВИРУСЫ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА. ЛАТЕНТНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ПОРАЖЕНИЯ	9
ГЛАВА II. ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ДЕТЕЙ С ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ, АНАМНЕЗ КОТОРЫХ ОТЯГОЩЕН АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	16
ГЛАВА III. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИКОПИДА У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	30
ГЛАВА IV. КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	35
ГЛАВА V. ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ	42
ГЛАВА VI. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	64
ГЛАВА VII. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТОДОВ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92
ПРИЛОЖЕНИЯ	111



**Посвящается памяти  
моей мамы  
д.м.н.  
Н.И.Кузнецовой**

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

В последние годы отмечается увеличение числа рецидивирующего герпетического стоматита среди детей (Курякина Н.В., 2001), также наблюдается рост аллергических заболеваний (Балаболкин И.И. и соавт., 1998, 2003, 2006; Хаитов Р.М. и соавт., 1998; Буйнова С.Н. и соавт., 1999; Skjonsberg O. et.al., 1995 ). По мнению большинства ученых и врачей их сочетанное влияние действует неблагоприятно на организм ребенка.

Исследователи в последние годы среди причин рецидивирования выделяют дефицит гуморального и клеточного звеньев иммунитета, что позволяет считать герпетические стоматиты не только вирусными, но и в

значительной мере иммунологическими заболеваниями (Бикбулатов Р.М. и соавт., 1982; Мельниченко Э.М., 1986). По данным Э.М. Мельниченко и Ю.В. Плотникова (1984), у каждого 7-10-го ребенка острый герпетический стоматит рано переходит в хроническую форму и этот переход зависит от состояния иммунологической реактивности ребенка (Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., 1990). Накапливается все больше сведений о ключевой роли иммунной системы в развитии хронических патологических процессов в полости рта (Хазанова В.В. и соавт., 1980; Терехова И.В. и соавт., 1991).

Рецидивирующий герпетический стоматит считается заболеванием, связанным с нарушением в иммунной системе как общего (Алкеева А.Б., 1992; Симонова А.В., 2002), так и местного иммунитета (Булгакова В.А. и соавт., 2001; Булгакова В.А., 2002; Максимовский Ю.М. и соавт., 2003).

У детей с аллергическими заболеваниями и аритмией рецидивирующий герпетический стоматит протекает более тяжело, и рецидивы его наблюдаются более часто, снижение Т-клеточного звена иммунитета у этих детей более выраженное (Rasmussen J.E., 1994, 2004 ).

В 1985 году W.W.Buss указывал на стимуляцию вирусами освобождения из лейкоцитов ряда медиаторов и биологически активных веществ. У детей с аллергией было отмечено повышенное выделение гистамина из лейкоцитов при экспозиции с вирусами Herpes simplex (Idaetal S., 1997, 2001),

что усугубляло течение как аллергического заболевания, аритмии, так и герпетического стоматита.

Так как в настоящее время иммунологическая коррекция может считаться целесообразным методом в лечении герпетического стоматита и в предупреждении формирования рецидивирующей формы болезни (Рукавишников И.А. и соавт., 1991), следует рассматривать данную тему на более детальном и глубоком уровне социальной сферы. В своей работе мы рассматриваем лечение рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями и аритмией и предложенную нами терапию иммуномодулирующего метода как инновационный потенциал в области медицины и здравоохранения детского населения.

Затрагивая современные подходы в своей работе при лечении рецидивирующего герпетического стоматита у детей, расширяется представление инновационного потенциала новейших применений в области стоматологии, аллергологии.

Проведенная нами сравнительная характеристика иммунологических и клинических показателей при лечении рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями и аритмией рассматривается нами как инновация при применении и сравнении данных изученными нами при методах иммунокоррекции.

Современный рост цен и большие затраты на лечение, профилактические меры и реабилитацию детей с данной

группой заболевания заставило нас задуматься о более рациональном подходе к данной терапии.

Проведенные нами исследования показали экономичность затрат на лечение и выздоровление у детского населения при использовании современной иммунокоррекции. Данные методы иммунокоррекции свидетельствуют о инновационном подходе в области стоматологии, аллергологии, кардиологии, затрагивая также стороны социальных проблем в области здравоохранения, что в настоящее время является актуальной задачей при лечении рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями.

В настоящей монографии на основе результатов собственных исследований и данных литературы освещены характеристика иммунного ответа у детей герпетическим стоматитом, анамнез которых отягощен аллергическими заболеваниями; даны современные подходы к терапии герпеса, клиника, клинические методы исследования рецидивирующего герпетического стоматита; представлена комплексная терапия герпеса у детей; дана сравнительная характеристика клинических и иммунологических показателей у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом, а также даны отдаленные результаты наблюдения за детьми рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями.

Монография предназначена для стоматологов, аллергологов, и будет интересной и нужной в их практической деятельности, направленной на усовершенствование помощи здравоохранению для детского населения.



# ГЛАВА I. ВИРУСЫ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА.

## ЛАТЕНТНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ПОРАЖЕНИЯ

Герпесвирусы (*Herpesviridae*) – семейство сравнительно крупных ДНК-геномных вирусов (диаметр 150-200 нм), представители которого способны вызывать существенный уровень заболеваемости и смертности людей и животных. Название герпес происходит от древнегреческого слова  $\epsilon\rho\lambda\epsilon\upsilon\upsilon$ , означающего «мурашки по телу», что связано с ощущением покалывания, появляющегося до образования герпетических поражений эпителия. Вирион герпеса включает в себя геном, кодирующий около 100 транскриптов, представленный двухнитевой молекулой ДНК; икосаэдрический капсид, состоящий из 162 капсомеров; тегумент, аморфный слой белков; бислой липидной мембраны, полученный из транс-сети Гольджи инфицированной клетки; и гликопротеины (по крайней мере, 11), которые встроены в липидный бислой (Поздеев О.К., 2010; Paludan S.R. et al., 2013; Jambunathan et al., 2021).

На сегодняшний день идентифицировано более 120 видов вирусов герпеса, в том числе девять вирусов герпеса человека (Davison A.J. et al., 2002). Семейство *Herpesviridae* включает вирусы герпеса млекопитающих, птиц и рептилий. Они делятся на три подсемейства, альфа, бета или гамма, в зависимости от нуклеотидной последовательности и их биологических свойств (Davison A.J. et al., 2009). Вирусы простого герпеса (ВПГ) представляют собой прототипические альфа-герпесвирусы, которые отличаются от подсемейств бета и гамма своей способностью становиться латентными (состояние подавления транскрипции) в центральной и / или периферической нервной

системе хозяина (Roizman B. et al., 2006; Jambunathan et al., 2021). Бета-герпесвирусы становятся латентными в миелоидных клетках-предшественниках или лимфоцитах, а гамма-герпесвирусы в лимфоцитах (Paludan S.R. et al., 2013).

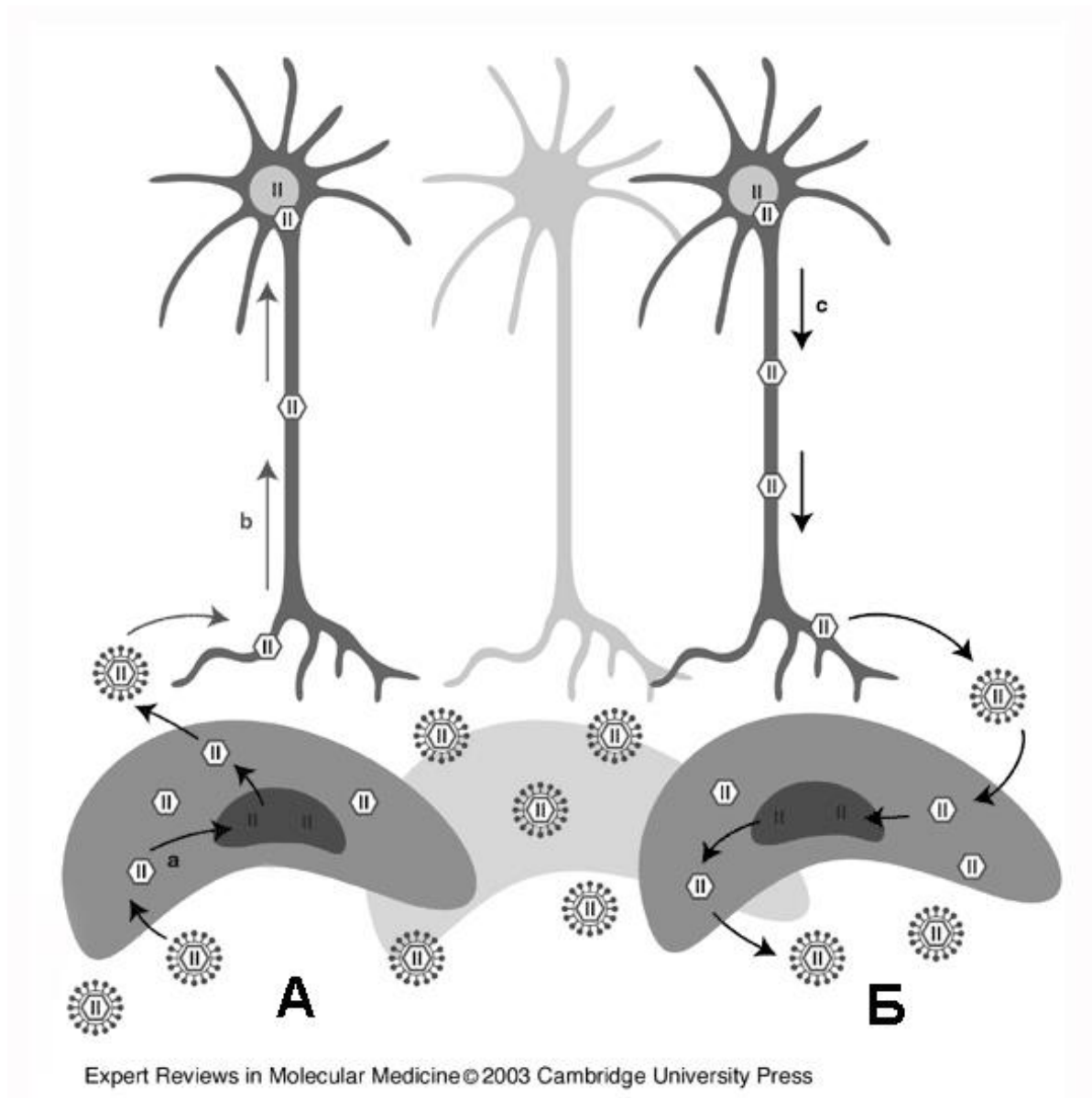
Латентные герпесвирусные инфекции характеризуются наличием вирусной ДНК в ядре инфицированных клеток, но при этом репликация вируса ограничена или отсутствует. Установление и поддержание латентности – сложный процесс, в котором задействованы многие вирусные и клеточные компоненты. Считается, что центральную роль в этом процессе играет подавление немедленных ранних генов, например, с помощью кодируемых вирусами микроРНК (Paludan S.R. et al., 2013).

Существует два генетически и серологически различных вируса простого герпеса человека: ВПГ-1 и ВПГ-2. ВПГ-1 вызывает в основном инфекции ротовой полости, губ и лица, в некоторых случаях ВПГ-1 вызывает генитальный герпес и энцефалит (Jambunathan et al., 2021). ВПГ-2 относится к числу инфекций, передаваемых половым путем, и вызывает генитальный герпес. Во всем мире около 90% людей заражены одним или обоими вирусами. ВПГ-1 – высококонтагиозная инфекция, широко распространенная и эндемичная во всем мире. Инфицирование ВПГ-1 происходит в большинстве случаев в детстве, и инфекция остается на всю жизнь (Wald A, Corey L., 2007). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 3,7 миллиарда человек в возрасте до 50 лет, в мире инфицированы ВПГ-1., а ВПГ-2 – 0,5 миллиарда (James C. et al., 2020; Jambunathan et al., 2021).

ВПГ-1 является возбудителем герпетического стоматита. Первичная инфекция проявляется болезненным язвенным стоматитом, который обычно возникает у детей и часто связан с лихорадкой, анорексией и местным отеком слизистой оболочки полости рта, препятствующим глотанию (Huang C.W. et al., 2020). У молодых людей первичная пероральная инфекция ВПГ-1 может быть неверно диагностирована как бактериальный и энтеровирусный фарингит, и иногда (ошибочно) выполняется тонзиллэктомия [Huang C.W. et al., 2020] (Evans and Dick, 1964; Langenberg et al., 1999). Поражения длятся в среднем 12 дней, ВПГ-1 может быть выделен в культуре в течение первых 7 дней. Наиболее частым осложнением является обезвоживание, требующее внутривенного введения жидкости, также может возникнуть вторичная бактериальная инфекция (Wald A, Corey L., 2007).

Первичная инфекция ВПГ-1 происходит в эпителиальных клетках (Рисунок 1 А), прежде чем распространиться на ганглии тройничного нерва и установить пожизненную латентность (Wald A, Corey L., 2007). Процесс вирусной репликации инициируется экспрессией немедленных ранних генов, которые кодируют белки, вызывающие экспрессию вирусных генов, а также белки, способствующие уклонению от врожденного иммунитета. За этим следует экспрессия ранних белков, которые отвечают за репликацию генома вирусной ДНК, и, в конечном итоге, поздних белков, которые включают капсид, тегумент и гликопротеины. Вирусные капсиды собираются внутри клеточных ядер и выходят из них посредством сложного процесса, который включает первичное обволакивание капсидов вириона, развертывание и окончательное повторное

обертывание (Jambunathan et al., 2021). Нуклеокапсид покидает ядро посредством отпочкования на внутренней ядерной мембране, получая первичную оболочку, которая затем сливается с внешней ядерной мембраной, высвобождая капсид в цитозоль. Затем при участии транс-Гольджи сети происходит захват тегумента и вторичное обволакивание. Собранные вирионы высвобождаются из клетки путем экзоцитоза, либо в результате лизиса клеток (Paludan S.R. et al., 2013).



Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

Рисунок 1. А – первичная инфекция,  
Б – рецидивирующая инфекция

В латентно инфицированных нейронах вирусы могут реактивироваться и распространяться на места иннервации (Рисунок 1 Б), вызывая клинические симптомы (Jambunathan et al., 2021). Пусковым механизмом рецидивов является переохлаждение, избыточная инсоляция, стрессовые ситуации и др. Рецидивирующие поражения часто сопровождаются лихорадкой, недомоганием, а иногда носят генерализованный характер (Поздеев О.К., 2010). При реактивации ВПГ-1 подвергается литической репликации. Новообразованные вирионы транспортируются через аксоны нейронов к эпителиальным клеткам, где инфекция проявляется в виде герпеса или кератита роговицы. С другой стороны, реактивация может привести к транспорту вириона в центральную нервную систему, где она может вызвать менингит и энцефалит. ВПГ-1 может проникать в клетки путем слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной или эндоцитоза в зависимости от типа клетки (Madavaraju K et al., 2020; Nicola A.V. et al., 2016). Проникновение вирионов в аксоны нейронов происходит исключительно посредством слияния плазматических мембран (Miranda-Saksena M. et al., 2019). При прикреплении частицы вириона к поверхности клетки вирусные гликопротеины взаимодействуют с клеточными рецепторами, которые сопоставляют вирусную оболочку с плазматической мембраной. Это сопоставление способствует слиянию двух мембран, что приводит к образованию поры, через которую вирусные капсиды и тегументные белки попадают в цитоплазму инфицированных клеток. Затем капсиды транспортируются по микротрубочкам с помощью клеточных динеиновых моторов, достигают ядра, и вирусная ДНК высвобождается в ядро, где подвергается

репликации (Рисунок 2) (Davidson B et al., 2003; Jambunathan et al., 2021).

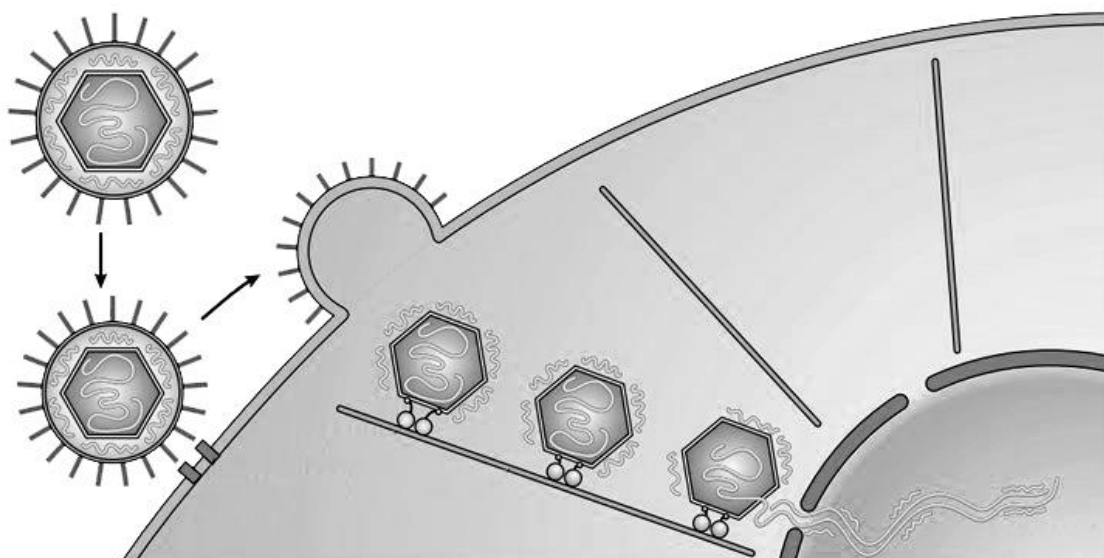


Рисунок 2. Проникновение вируса простого герпеса в клетку (Davidson B. et al., 2003).

Известно, что  $CD8^+$  Т-клетки важны для борьбы с герпесвирусными инфекциями во время латентного периода и реактивации, но есть данные, свидетельствующие о том, что врожденная ветвь иммунной системы также играет центральную роль в борьбе с латентными герпесвирусными инфекциями. Во врожденном противовирусном иммунном ответе интерфероны I типа и естественные киллеры участвуют в сдерживании герпесвирусных инфекций. Врожденная иммунная система активируется после детектирования инфекции рецепторами распознавания (pattern recognition receptors, PRR), которые обнаруживают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). Toll-подобные рецепторы (TLR) являются первыми открытыми и лучше всего охарактеризованными рецепторами PRR. Система врожденного иммунитета может обнаруживать компоненты

герпесвируса (гликопротеины и ДНК) или промежуточные продукты репликации, образующиеся во время продуктивной инфекции (структуры РНК) (Paludan S.R. et al., 2013). Белок эндоплазматического ретикулума STING является узловой точкой для клеточного врожденного иммунного ответа на микробные инфекции, аутоиммунитет и рак; запускает синтез противовирусных белков, интерферонов I типа. Многие ДНК-вирусы, включая ВПГ-1, запускают передачу сигналов STING, вызывающие ингибирование репликации вируса. Недавно стало известно, что ВПГ-1 уклоняется от этого противовирусного иммунного ответа, индуцируя клеточную микроРНК, miR-24, которая связывается с 3'-нетранслируемой областью мРНК STING и ингибирует ее трансляцию (Sharma N et al., 2021; Hennig T et al., 2021).

## **ГЛАВА II. ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ДЕТЕЙ С ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ, АНАМНЕЗ КОТОРЫХ ОТЯГОЩЕН АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

В последние годы ряд авторов считает герпетический стоматит заболеванием иммунологическим (Бикбулатов Р.М. и соавт., 1982), поэтому изучение отдельных звеньев иммунитета является весьма актуальным (Janeway С.А., et al., 1999).

На сегодня без иммунологии обойтись невозможно, какой бы специальности мы не коснулись (Хаитов Р.М. и соавт., 2000; Norman P.S., 1999). Таким образом, жизнь заставляет не упрощенно, а крайне заинтересованно и ответственно относиться к такому предмету, как иммунология (Хаитов Р.М. и соавт., 2000). Известно, что нарушения иммунного статуса определяют течение и прогноз болезни (Беклемишев Н.Д., Суходоева Т.С., 1979; Ким Э.Г., 1992; Зимина И.В. и соавт., 1994; Фридли И.С., 1998; Столяров И.Д., 199; Мезенцева М.В. и соавт., 2003; Ischizoka T. et.al., 1987; Barnes P.J. et.al., 1988; Yung-Hao-Pung et.al., 1993).

На неспецифические изменения функций клеток, вовлекаемых в иммунный ответ при вирусных инфекциях, указывал ряд авторов (Семенов Б.Ф., Гаврилов В.И., 1973; Семенов Б.Ф., 1982; Кокая И.Ю., 1999; Симонова А.В., 2002).

Э.М. Мельниченко и В.П. Михайловская (1991) считают, что острый герпетический стоматит является одной из клинических форм первичной герпетической инфекции у детей



и протекает как инфекционное заболевание с симптомами общего токсикоза (Берман Р.Е., Воган В.К., 1987). Острый герпетический стоматит не только самое распространенное заболевание слизистой оболочки полости рта, но и занимает ведущее место в детской инфекционной патологии, переходя в рецидивирующую форму, и сопровождается периодическими обострениями нередко на протяжении многих лет и десятилетий, а проблема предупреждения острого герпетического стоматита не решена. Для этого важно изучить клинику заболевания, а также гуморальный и местный иммунитет при остром герпетическом стоматите.

Авторы провели исследование иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови и секреторного иммуноглобулина А в слюне у детей, больных герпетическим стоматитом. Они наблюдали снижение иммуноглобулинов классов G и А в сыворотке крови, а также секреторного иммуноглобулина А в слюне и пришли к выводу, что существенную патогенетическую роль при переходе заболевания в рецидивирующую форму герпетического стоматита с периодическими обострениями играет недостаточная гуморальная и местная иммунологическая защита у детей. Об этом свидетельствуют не только снижение концентрации иммуноглобулинов отдельных классов в сыворотке крови (IgG и IgA) и слюне (SIgA), но и более медленное образование специфических герпетических антител в этих биологических жидкостях по сравнению с таковыми у больных, которые к данной группе не относятся. Выявленные патогенетические особенности, очевидно, способствуют не

только переходу острого герпетического в рецидивирующий герпетический стоматит, но и обуславливают у этих детей яркие клинические проявления острого герпетического стоматита, то есть в среднетяжелую и тяжелую формы.

Л.А. Айзикович и соавт. (1998) указывают на более глубокие нарушения иммунитета у детей атопическим дерматитом с герпетической инфекцией.

В.А. Булгакова (2002) отмечает, что у детей с герпетической инфекцией при сопутствующей аллергической патологии наблюдается недостаточность мукозального иммунитета ротоглотки в виде снижения содержания секреторного SIgA преимущественно за счет ингибирования синтеза SIgA2. Течение герпетической инфекции сопровождается повышением IgG, IgM и IgE, что связано с избыточной антигенной стимуляцией (Булгакова В.А. и соавт., 2001).

Как указывали Н.И.Нисевич и В.Ф. Учайкин (1990), на распространение рецидивирующего герпетического стоматита у детей влияют плохие санитарно-гигиенические условия, а в настоящее время наблюдается экологическое неблагополучие, от которого зависят показатели иммунитета ребенка. Об этом также свидетельствует ряд работ (Маланичева Т.Г., Шамова А.Г., 1996; 1997).

Вопросы местного иммунитета заслуживают особого внимания. В последнее десятилетие во всем мире возросло внимание исследователей к изучению свойств слюны (Боровский Е.В., Леонтьев В.К., 1991; Воложин А.И. и соавт., 2001; Леонтьев В.К., 1995; Липасова Т.Б. и соавт., 1999; Kunsman

К., 2000; Rantonen R.J. et.al., 2000; Won S. et.al., 2001). Это связано не только с бурным развитием аналитической техники, но и с растущим интересом к уникальным свойствам и диагностическим возможностям ее исследования. Особенности настоящего времени (социально-демографические причины, рост числа случаев ВИЧ-инфицирования через кровь, распространение наркомании и другие причины) делают остро необходимым поиск новых, неинвазивных и безопасных методов диагностики и контроля состояния пациентов (Бережной В.П. и соавт., 2003). С этой точки зрения анализ слюны представляет собой одну из наиболее значительных альтернатив анализу крови, в ряде случаев не только дополняя, но даже заменяя его (Sreebny L.M., 2000).

С уровнем локальной защиты ряд авторов (Стефани Д.Р., 1973; Чернохвостова Е.В., 1974; Heremans I., 1976; Thompson P., 1975) связывает резистентность организма к повреждающим факторам слизистой оболочки. К тому же показатели локальной иммунологической реактивности обладают значительной информативностью в оценке противомикробной защиты слизистой.

Доминирующим иммуноглобулином секретов является IgA. Л.Г. Кузьменко и соавт.(1999), А.А. Ярилин (1999), М. Glesson и D.B. Pyne (2000), Ю.М. Максимовский и соавт. (2003) отмечают, что снижение и дефицит IgA лежат в основе развития многих хронических воспалительных заболеваний слизистых оболочек, а также различных видов аллергических реакций, в то время как секреторный IgA защищает слизистые полости рта, блокирует

их взаимодействие с патогенными микроорганизмами, тем самым снижая вероятность их проникновения во внутреннюю среду организма.

Дефициты иммунной и неспецифической защиты полости рта приводят к нарушениям нормального микробиоциноза и повышению на этом фоне вирулентности условно-патогенной оральной флоры (Кудрявцева А.В., Казарина Л.Н., 2003).

Важная роль отводится также секреторному IgM как маркеру микробного воспаления (Brandzaeg P., 1975; Аболенская А.А., 1981). Известно, что формирование генетически детерминированных факторов иммунитета, в частности иммуноглобулинов, с раннего возраста стимулируется нормальной микрофлорой (Чернух А.М., 1978 и др.). Также считают и У.Бойд (1969), Е.В. Чернохвостова (1974), В.Thomas, I.K.Tomasi (1972), что основным иммуноглобулином слюны является иммуноглобулин А, в состав которого входит основная масса антител. Вероятно, поэтому они отвечают за местные защитные свойства. Снижение физиологических барьерных функций, начиная с полости рта, может способствовать проникновению в желудочно-кишечный тракт генетически чужеродных агентов.

В литературе имеются единичные сведения о том, что у детей с первичными формами иммунодефицитных состояний происходят изменения в полости рта (Стефани Д.В. и соавт., 1977; Хазанова В.В. и соавт., 1979; Гомес Л.А и соавт., 1988). Л.Н. Трифонова и соавт. (1993) отметили воспаление слизистой полости рта при клеточном дефекте иммунитета.

В патогенезе герпетического стоматита существенная роль принадлежит иммунологическим механизмам (Курякина Н.В., 2001) в начале заболевания, когда имеет место недостаточная выработка специфических антител. Показаны препараты, регулирующие гуморальное звено иммунитета, а при неоднократных и частых рецидивах стоматита очередное обострение возникает на фоне высокого титра антител и, как правило, выявляются нарушения клеточного иммунитета.

Большой интерес представляет изучение фенотипа лимфоцитов крови при герпесвирусной инфекции.

А.В. Симонова (2002) по фенотипу лимфоцитов крови определяла переход герпесвирусной инфекции из стадии обострения в ремиссию, при этом исходно повышенное содержание активированных Т-лимфоцитов, Т-киллеров, В-лимфоцитов приближались к норме. Таким же образом оценивала тяжесть течения герпесвирусной инфекции, при переходе которой из легкой формы в тяжелую отмечалась отрицательная динамика: снижалось число лейкоцитов, относительное и абсолютное количество лимфоцитов Т-киллеров, Т-хелперов (Алексеева А.Б., 1992; Кокая И.Ю., 1999; Симонова А.В., 2002).

На этом основании А.В. Симонова (2002) совместно с доктором физико-математических наук А.А. Романюхой (Институт прикладной математики РАН РФ) разработали индекс тяжести герпесвирусной инфекции, который позволяет по лабораторным показателям прогнозировать развитие более тяжелого течения заболевания у конкретного пациента и

своевременно изменить тактику лечения. Определение индекса тяжести герпсвирусной инфекции (у конкретного пациента) осуществляется по формуле:  $19,8 - 0,6 \times (\text{лейкоциты}) - 1,5 \times (\text{лимфоциты}) - 6 \times (\text{T-киллеры}) - 3 \times (\text{T-хелперы})$ , где значения показателей даны в тысячах клеток на 1 мкл. На основании данной формулы высчитываются значения индекса для различного течения герпсвирусной инфекции: 3,4 – для легкого течения, 6,4 – для среднетяжелого, 11,1 – для тяжелого.

Огромное значение придают ученые и врачи изучению лимфоцитов и их популяций, субпопуляций при аллергических заболеваниях у детей (Порядин Г.В. и соавт., 1980; Праля М.М., 1980; Молотилов Б.А., 1983; Бакунин М.Н. и соавт., 1986; Бондарь В.И., 1986; Чалый В.А., Воляник М.Н., 1986; Балаболкин И.И., 2003; Heijwen C.L. et.al., 1982; Davies E.G. et.al., 1983; Usui et.al., 1984; Durhan S. et.al., 1996).

По данным С.А. Сафроновой и соавт. (1990), определение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, Т- и В-клеток, уровня в сыворотке крови иммуноглобулинов различных классов и циркулирующих иммунных комплексов позволяет диагностировать три состояния иммунной защиты организма: норма, угнетение, напряжение. Опираясь на это утверждение, М.К. Русак и соавт. (1996) показали положительный эффект при лечении различных заболеваний слизистой оболочки полости рта, в том числе и герпетического стоматита, микродозами гомеопатических средств. По данным авторов, все выше указанные иммунологические показатели

после лечения пришли к норме, параллельно наблюдалось и клиническое улучшение.

Г.Д. Овруцкий и Н.А. Горячев (1990) отмечают резкое угнетение клеточного звена иммунитета и ослабление неспецифической резистентности организма, что обуславливает затяжное течение заболевания. В период угасания болезни и выздоровления уровень секреторного иммуноглобулина А возрастает. Авторы констатируют, что нормализация показателей иммунного статуса организма, как правило, наблюдается в период реконвалесценции и в первое время после выздоровления.

А.Л. Машкиллейсон и соавт. (1984) подчеркивают значение угнетения клеточного звена иммунной системы. По их данным, рецидивные высыпания наблюдаются в условиях уменьшения числа Т-лимфоцитов в периферической крови. Существенное значение в развитии и течении хронического рецидивирующего стоматита имеет повышение циркулирующих иммунных комплексов (Горячев Н.А. и соавт., 1982). На повышение циркулирующих иммунных комплексов указывают Н.С. Мовчан (1981); Г.Б. Федосеев и соавт. (1981) у детей при аллергических заболеваниях.

Вирус простого герпеса является слабым индуктором интерферона, инактивация вирусной ДНК внутри клеток не наступает и вирус сохраняется в организме на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы болезни (Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., 1990). Наличие вируснейтрализующих антител в крови не предупреждает возникновение рецидивов.

В литературе имеются сообщения, что интерферон резко снижается в результате стрессов, переохлаждения, физических нагрузок и других факторов (Ершов Ф.И., 1989, 1996), в свою очередь стрессы приводят к вторичным иммунодефицитам (Першин Б.Б., 1994, 2002). И.И. Ногаевский и И.И. Папушина (1989) указывают на аллергические механизмы вторичной иммунологической недостаточности при инфекционных болезнях, в частности при хроническом рецидивирующем стоматите.

Отличительной чертой вирусных инфекций является нарушение ряда параметров, характеризующих нормальное функционирование систем иммунитета и интерферона (Фрейдлин И.С., 1995, 1998; Ершов Ф.И., 1996; Мезенцева М.В. и соавт., 2003; Belordeli F., 1995). Известно, что нарушение иммунного статуса предопределяет течение и прогноз болезни (Ким Э.Г., 1992; Ломоносов К.М., 2000). Иммуномодулирующие препараты, как эндогенные медиаторы иммунитета, могут регулировать иммунную систему (Грачева Л.А., 1996; Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1998; Новиков В.И. и соавт., 1999). Эт высказывание подтверждалось американскими учеными в 1994 году в американской Академии неврологии. Различные индукторы эндогенных интерферонов (Логинова Н.С., 1990), обладая универсально широким спектром антивирусной активности, способны активировать иммунную систему, усиливая пролиферацию и функции иммунокомпетентных клеток, где мишенями для них являются макрофаги, естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты



(Кетлинский С.А. и соавт., 1992; Ершов Ф.И., 1998; Ершов Ф.И. и соавт., 2002).

Учитывая все выше сказанное, в процессе лечения требуется постоянный контроль состояния больного и динамики показателей иммунного статуса (Ершов Ф.И., 1996; Кетлинский С.А., Калинина Н.Н., 1998; Столяров И.Д., 1999). Однако известно, что длительное применение интерферона вызывает образование к нему антител, а это снижает или полностью отменяет его терапевтический эффект (Варданян Н.В. и соавт., 1990; Ершов Ф.И., 1996; Новиков В.И. и соавт., 1999).

В патогенезе длительного рецидивирующего течения болезни большое значение имеет способность вируса простого герпеса находиться в интегрированном состоянии в паравертебральных сенсорных ганглиях и в прочной связи с форменными элементами крови (эритроциты, лейкоциты). Активация вируса наступает под влиянием «пускового фактора» (переохлаждение, ультрафиолетовое облучение, физическое напряжение и т.д.), стимулирующего образование простагландинов и кортикостероидных гормонов, что приводит к расщеплению внутриклеточных колоний вируса и высвобождению свободной вирусной ДНК. Несомненно, что в патогенезе рецидивирующих форм большую роль играет угнетение факторов местного иммунитета, а также генетически детерминированный дефицит клеточного иммунитета (Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., 1990). В условиях ослабленного иммунологического контроля становится невозможной полная элиминация внутриклеточного расположенного вируса и

осуществляется беспрепятственное его распространение от клетки к клетке по межклеточным мостикам или экстрацеллюлярным путем.

Л.Е. Rasmussen (1994) считает, что у детей с аллергическими заболеваниями и аритмией рецидивирующий герпетический стоматит протекает более тяжело, и рецидивы его наблюдаются более часто, снижение Т-клеточного звена иммунитета у этих детей более выраженное.

В 1985 году W.W. Buss указывал на стимуляцию вирусами освобождения из лейкоцитов ряда медиаторов и биологически активных веществ. У детей с аллергией было отмечено повышенное выделение гистамина из лейкоцитов при экспозиции с вирусами Herpes simplex (Ida et al., 1997), что усугубляло течение как аллергического заболевания, так и герпетического стоматита. При обострении рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями и аритмией в очаге поражения слизистой оболочки накапливаются гистологические тучные клетки, что ведет к обострению аллергических заболеваний, которыми страдает ребенок (McClatchey K.D. et al., 1975; Luderschmidt C. et al., 1981).

Имеются интересные сведения (Шульженко А.Е., 2002), что при нарушении динамического развития между иммунным гомеостазом и вирусами последние переходят в активную форму.

А.Б. Алкеева (1992) и А.В. Симонова (2002) определили и проанализировали фенотип лимфоцитов крови у больных с

герпесвирусной инфекции: повышение содержания активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR<sup>+</sup>); повышение содержания лимфоцитов CD8<sup>+</sup> Т-киллеров.

Вирусная инфекция, в частности рецидивирующий герпетический стоматит, играет существенную роль в этиологии и патогенезе аллергических заболеваний у детей (Нисевич Л.Л. и соавт., 1988; 1989; Балаболкин И.И., 1998). Антенатальная вирусная инфекция способствует развитию гипоксии во время беременности, создает условия для развития аллергических заболеваний у детей с наследственной предрасположенностью (Нисевич Л.Л. и соавт., 1988).

Л.А. Айзикович и Т.В. Соколова (2001) указывают, что хронические вирусные инфекции являются триаггерным фактором атопического дерматита и имеют свои особенности иммунологического статуса).

Повторные рецидивы герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями и аритмией в раннем возрасте повреждают незрелую систему иммунитета в виде возможной активации клона Th2 и угнетения клона Th1, а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов, Вирусы вызывают деструкцию клеток эпителия слизистой оболочки, что обуславливает снижение их барьерной функции; способствуют сенсibilизации организма к аллергенам, а также усилению синтеза IgE вследствие угнетения системы ИФН-© (Нисевич Л.Л. и соавт., 1989; Stott E.J., Taylor G., 1994).

В настоящее время доказано существование взаимосвязи между вирусной инфекцией и бронхиальной астмой.

Перенесенная матерью во время беременности вирусная инфекция рассматривается как фактор высокого риска формирования атопического фенотипа у плода за счет активации и пролиферации Th-2- клон лимфоцитов. Изменение баланса между Th-2 и Th-1- цитокиновым профилем в сторону преобладания первого способствует снижению заболеваемости инфекциями бактериального происхождения (Балаболкин И.И., 2003). Известна активирующая роль бактериальной инфекции в отношении Th-1 – ответа, обеспечивающего механизм гуморальной и клеточной иммунной защиты, в отношении чужеродных антигенных субстанций инфекционного происхождения (Балаболкин И.И., 2003; Renz H., 1995).

Участие вирусной инфекции в провокации обострения не только инфекционно-аллергической, но и смешанной, и атопической форм бронхиальной астмы; выявленная сенсibilизация к вирусам у детей с атопической и смешанной астмой; сходные отклонения в состоянии гуморального противовирусного иммунитета позволяют сделать вывод о значительной роли вирусной инфекции в этиологии не только инфекционно-аллергической, но и смешанной, и атопической форм бронхиальной астмы, а также о существовании многих единых механизмов патогенеза и условности разделения бронхиальной астмы по формам (Нисевич Л.Л. и соавт., 1989; Балаболкин И.И., 1998).

Ряд авторов (Боровский Е.В. и Машкиллейсон А.Л., 2001) указывает на роль аутоиммунных процессов в патогенезе рецидивирующего герпетического стоматита. Так, Levinski B.J.

и Lehaer T. (1978), Van Hale H.M. et.al. (1981) проводили иммунофлюоресцентное микроскопическое исследование слизистой оболочки при рецидивирующем герпетическом стоматите у детей и установили почти у половины детей свечение вдоль зоны базальной мембраны, а у 1/3 – в области сосудистой стенки. Свечение было обусловлено третьей фракцией комплемента и отложениями фибрина, а иногда иммуноглобулинами класса G и M. Эти данные позволяют считать, что определенную роль в теневых повреждениях при рецидивирующем герпетическом стоматите у детей играют выявленные циркулирующие иммунные комплексы (Willams B.D., Lehner T., 1977; Donatsky O., Dabelsteen E., 1977; Ullman S., Gorlin R.J., 1978).

Таким образом, из данных литературы следует, что основные нарушения иммунологических показателей при рецидивирующем герпетическом стоматите у детей с аллергическими заболеваниями наблюдаются в системе местного иммунитета полости рта. Наблюдаются изменения и в системе общего иммунитета, в частности в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также в системе нейтрофильного фагоцитоза и комплемента. Эти показатели коррелируют с клиническими данными заболеваний, поэтому могут служить для оценки эффективности проводимого комплексного лечения при рецидивирующем герпетическом стоматите у детей с аллергическими заболеваниями.

### **ГЛАВА III. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИКОПИДА У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

Оценивая эффективность ликопида у 118 детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями (из них у 31 ребенка наблюдалась легкая форма, у 57 детей – среднетяжелая и у 30 детей – тяжелая форма), учитывали данные клинического наблюдения, аллергологические и иммунологические показатели.

Все дети хорошо перенесли курс лечения ликопидом. В результате проведенного лечения снизились симптомы общего характера заболевания, температурная реакция выше 37<sup>0</sup>С наблюдалась у детей в 39% случаев после курса лечения ликопидом, быстрее нормализовалась, чем в контрольной группе детей, которые лечились только традиционными методами, где температурная реакция наблюдалась выше 37<sup>0</sup>С в 57% случаев. Явления конъюнктивита после лечения ликопидом проходили быстрее и наблюдались у 38% детей; в контрольной группе они составили 41%. После лечения ликопидом у 21% детей наблюдалось появление свежих высыпаний, эти же высыпания у детей контрольной группы наблюдались в 31% случаев.

Явления гингивита наблюдались в 48% случаев у детей после курса лечения ликопидом, которые проходили к концу периода угасания. В контрольной группе детей эти явления затягивались и наблюдались в 61% случаев. Регионарный лимфаденит наблюдался у детей в 43% случаев после проведенного лечения ликопидом и в 62% случаев у детей после лечения традиционными методами. Через 7-10 дней после полной эпителизации элементов при комплексной терапии регионарный лимфаденит исчезал, чего нельзя было отметить в контрольной группе детей (см. табл.3.1).

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения у 31 ребенка с легкой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями и аритмией составили  $3,2 \pm 0,21$  дня; у 57 детей при среднетяжелой форме она составила  $4,5 \pm 0,14$  дня; у 30 детей при тяжелой форме –  $5,2 \pm 0,18$  дня (см. табл. 2.2).

Наши данные (см. табл. 3.1, 3.2, 3.3) свидетельствуют о выраженном клиническом эффекте при применении терапии ликопида у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями по сравнению с данными, полученными при лечении детей традиционными методами ( $p < 0,05$ ).

После проведенного лечения ликопидом у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями наблюдалась более длительная ремиссия

аллергических заболеваний ( $p < 0,05$ ), значительно уменьшилась частота их обострений ( $p < 0,05$ ), а период обострения протекал легче.

*Таблица 3.1*

Сравнительная характеристика клинических проявлений у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после курса лечения ликопидом и у детей, которым был проведен курс традиционной терапии

Клинические проявления	Количество детей после курса терапии ликопидом	Количество детей, получавших курс лечения традиционным методом
Местные:		
везикулы	61 (52%)	262 (74%)
Афты	33 (28%)	128 (36%)
корочки	85 (72%)	209 (59%)
признаки гингивита	37 (48%)	216 (61%)
Общие:		
Температурная реакция выше 37 <sup>0</sup> С	46 (39%)	202 (57%)
конъюнктивит	45 (38%)	146 (41%)
Регионарный лимфаденит	50 (43%)	220 (62%)



Таблица 3.2

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения слизистой оболочки полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями при лечении ликопидом

Степень тяжести рецидивирующего герпетического стоматита	Число детей	Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения (дни)
Легкая	31	3,2±0,21*
Средней тяжести	57	4,5±0,14*
Тяжелая	30	5,2±0,18*

\* $p < 0,05$ , где  $p$  – достоверность различия у детей при лечении только традиционными методами и у детей при лечении ликопидом

Таблица 3.3

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения слизистой оболочки полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями при лечении их традиционными методами

Степень тяжести рецидивирующего герпетического стоматита	Число детей	Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения (дни)
Легкая	99	5,4±0,41*
Средней тяжести	196	6,6±0,58*
Тяжелая	60	8,1±0,39*

\* $p < 0,05$ , где  $p$  – достоверность различия у детей при лечении только традиционными методами и у детей при лечении ликопидом

## **ГЛАВА IV. КОМПЛЕКСНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

При оценке эффективности комплексного метода лечения рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями учитывались данные клинического наблюдения.

Курс комплексного лечения ликописом и иммуноглобулином противоаллергическим при использовании традиционных методов лечения был проведен 121 ребенку рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями. Из них легкая форма наблюдалась у 32 детей, средней тяжести – у 58 детей, у 31 ребенка наблюдалась тяжелая форма рецидивирующего герпетического стоматита.

Все дети хорошо перенесли курс комплексного лечения ликописом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим. В результате проведенного лечения резко снизились симптомы общего характера заболевания, температурная реакция выше 37<sup>0</sup>С наблюдалась у детей в 27% случаев после курса комплексного лечения и быстрее нормализовалась, чем в контрольной группе детей, которые лечились только традиционными методами, где температурная реакция наблюдалась выше 37<sup>0</sup>С в 57% случаев. Явления

конъюнктивита, имевшие место у 28% детей, проходили быстрее после комплексного лечения; в контрольной группе они составили 41%. При комплексном лечении у 12% детей наблюдалось появление свежих высыпаний, эти же высыпания у детей контрольной группы наблюдались в 31% случаев.

Явления гингивита наблюдались в 39% случаев у детей при курсе комплексного лечения, которые проходили к концу периода угасания. В контрольной группе детей эти явления затягивались и наблюдались в 61% случаев. Регионарный лимфаденит наблюдался у детей в 31% случаев после проведенного комплексного лечения и в 62% случаев у детей после лечения традиционными методами. Через 6-9 дней после полной эпителизации элементов при комплексной терапии регионарный лимфаденит исчезал, чего нельзя было отметить в контрольной группе детей (см. табл.4.1 и рис.4.1).

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения у 32 детей с легкой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями и аритмией составили  $2,6 \pm 0,24$  дня; у 58 детей при среднетяжелой форме она составила  $3,1 \pm 0,16$  дня; у 31 ребенка при тяжелой форме –  $4,1 \pm 0,34$  дня.

Таблица 4.1

**Сравнительная характеристика клинических проявлений рецидивирующего герпетического стоматита на фоне комплексного лечения и традиционной терапии**

Клинические проявления	Кол-во детей после курса комплексной терапии	% от общего количества детей	Кол-во детей, получавших курс лечения традиционным методом	% от общего количества детей
<b>Местные:</b>				
Везикулы	50	41%	262	74%
Афты	19	16%	128	36%
Корочки	109	87%	209	59%
Признаки гингивита	47	39%	216	61%
<b>Общие:</b>				
Температурная реакция выше 37°C	33	27%	202	57%
Конъюнктивит	34	28%	146	41%
Регионарный лимфаденит	37	31%	220	62%

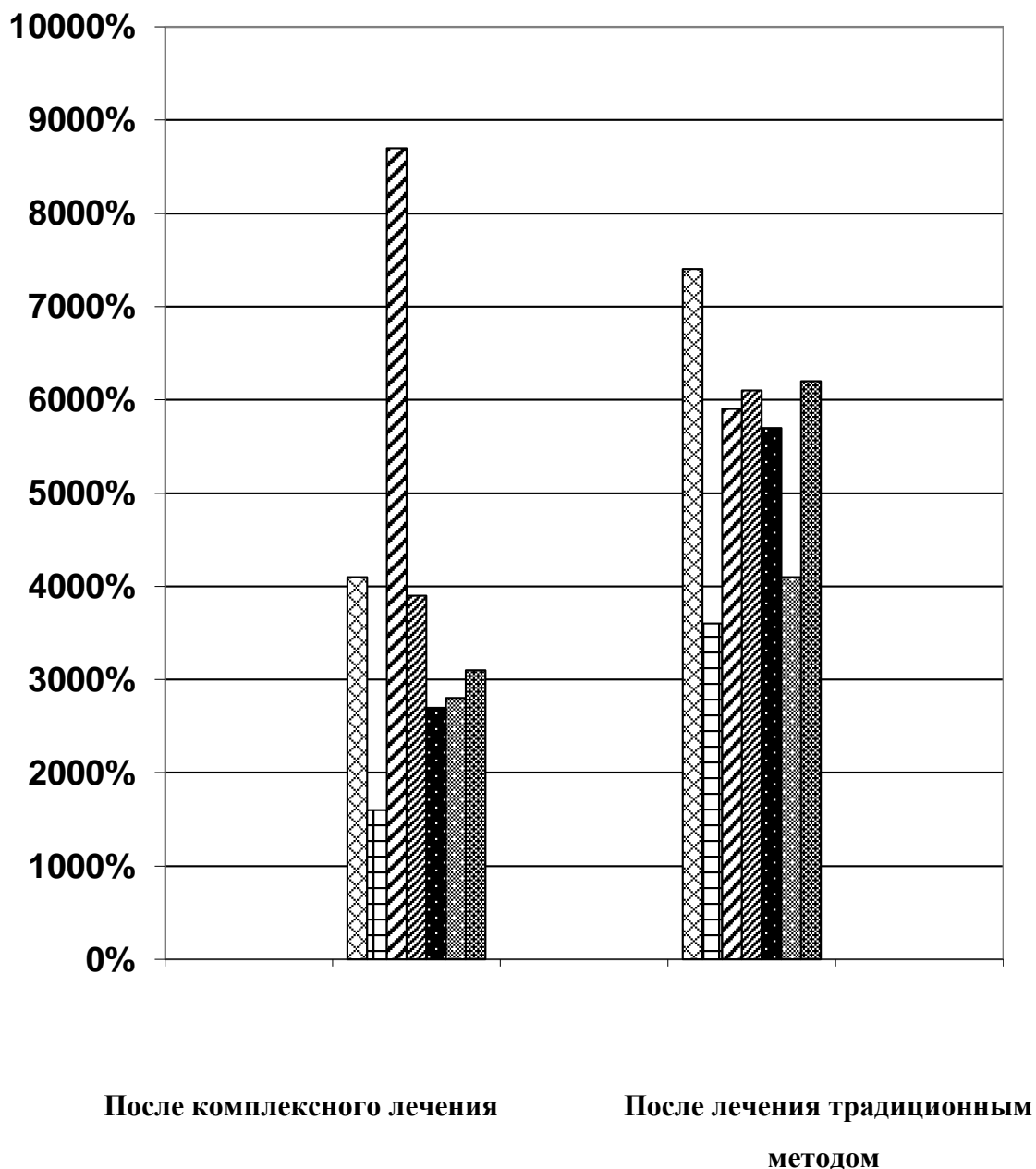


Рис. 4.1. Выраженность клинических проявлений у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после курса комплексной терапии, проведенной ликопидом в сочетании с противоаллергическим иммуноглобулином

1 – везикулы; 2 – язвочки; 3 – корочки; 4 – признаки гингивита; 5 – температурная реакция выше 37<sup>0</sup>С; 6 – конъюнктивит; 7 – регионарный лимфаденит.

Наши данные (таблицы 4.1, 4.2, 4.3 и рис. 4.2) свидетельствуют о выраженном клиническом эффекте при применении комплексной терапии ликопида и иммуноглобулина противоаллергического у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями по сравнению с данными, полученными при лечении детей традиционными методами. ( $p < 0,001$ ).

*Таблица 4.2*

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения слизистой оболочки полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями при комплексном лечении

Степень тяжести рецидивирующего герпетического стоматита	Число детей	Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения (дни)
Легкая	32	$2,6 \pm 0,24^*$
Средней тяжести	58	$3,4 \pm 0,16^*$
Тяжелая	31	$4,1 \pm 0,13^*$

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия у детей при лечении только традиционными методами и у детей при комплексном лечении

**дни**

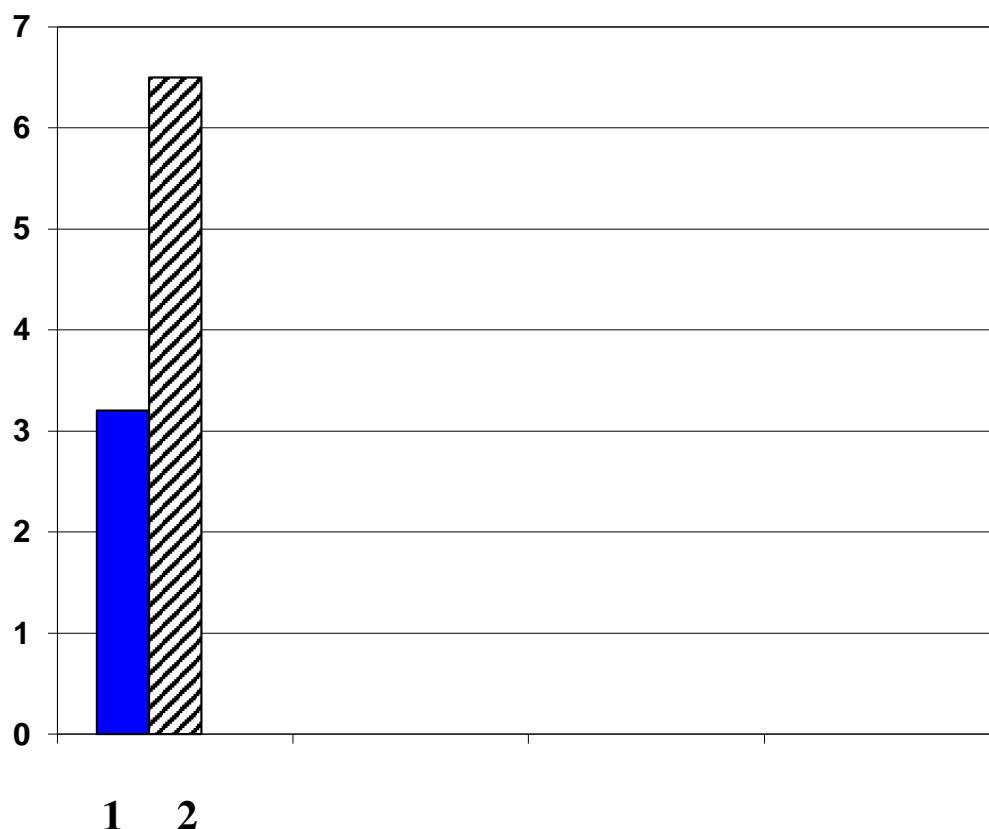


Рис. 4.2. Сравнительная характеристика средней продолжительности периода эпителизации слизистой оболочки полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после курса комплексного лечения и после курса традиционной терапии

1 – средние показатели продолжительности периода эпителизации детей, которым было проведено комплексное лечение

2 – средние показатели продолжительности периода эпителизации слизистой оболочки полости рта у детей, которым было проведено лечение традиционным методом



Таблица 4.3

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения слизистой оболочки полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями при лечении традиционными методами

Степень тяжести рецидивирующего герпетического стоматита	Число детей	Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения (дни)
Легкая	99	5,4±0,41*
Средней тяжести	196	6,6±0,58*
Тяжелая	60	8,1±0,39*

\* $p < 0,05$ , где  $p$  – достоверность различия у детей при лечении только традиционными методами и у детей при комплексном лечении

После проведенного комплексного лечения у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями наблюдалась более длительная ремиссия аллергических заболеваний, уменьшилась частота их обострений, а период обострения протекал значительно легче.

Все выше изложенное свидетельствует о положительном действии комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим на течение рецидивирующего герпетического стоматита детей с аллергическими заболеваниями.

## **ГЛАВА V. ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

Критерием эффективности комплексной терапии иммуномодулятором ликопидом (Licopid) и иммуноглобулином противоаллергическим у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями являлись показатели местного иммунитета полости рта. Это показатели секреторного иммуноглобулина А (SIgA), лизоцима, а также коэффициент сбалансированности факторов местной защиты (Ксб), которые требуют особого внимания, так как они были снижены у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями до начала проводимого лечения. Дефект этих показателей дополняет сведения о патогенетических механизмах формирования рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями и требует соответствующей коррекции патогенетической терапии.

После проведенного ликопидом (Licopid) лечения в группе детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями, а также в группе детей, которые лечились иммуноглобулином противоаллергическим, отмечалось повышение показателей местного иммунитета.

После проведенного комплексного лечения секреторный иммуноглобулин А (SIgA) в слюне возрос в среднем до  $0,75 \pm 0,021$  г/л у детей в группе в возрасте от 1 года до 8 лет и в группе детей от 8 до 14 лет в среднем до  $0,76 \pm 0,039$  г/л; лизоцим слюны возрос в среднем до  $35,18 \pm 0,31\%$  у детей в группе в возрасте от 1 года до 8 лет и в группе детей от 8 до 14 лет в среднем до  $36,79 \pm 0,28\%$ . У детей в группе от 1 года до 8 лет коэффициент сбалансированности (Ксб) составил  $1,6 \pm 0,24$  и в группе детей от 8 до 14 лет составил  $1,5 \pm 0,18$ . Однако достоверность повышения показателей местного иммунитета при лечении детей только ликопидом и только иммуноглобулином противоаллергическим была менее точной ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями местного иммунитета группой детей, которым проводили комплексное лечение ( $p < 0,001$ ), что указывает на эффективность комплексного лечения (см. табл.5.1, 5.2 и рис.5.1).

При изучении клеточного иммунитета после проведенного лечения ликопидом рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями в группах от 1 года до 8 лет и от 8 до 14 лет наблюдалось снижение лейкоцитов, повышение лимфоцитов, повышение показателей CD3; CD4; CD16 NK-клетки и CD20, в то же время снизились показатели CD8 и HLA-DR. Достоверность повышения и снижения этих показателей составляла 0,01. Повышение и снижение показателей клеточного иммунитета наблюдалось с такой же

достоверностью ( $p < 0,01$ ) и после лечения иммуноглобулином противоаллергическим.

*Таблица 5.1*

Показатели местного иммунитета полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом в возрасте от 1 года до 8 лет до и после проведения курса комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	SIgA, г/л	Активность лизоцима, %	Ксб
Легкая: до лечения после лечения	19	0,30±0,029* 0,78±0,023*	21,81±0,69* 36,11±0,12*	4,71±0,73* 1,30±0,16*
Средней тяжести: до лечения после лечения	35	0,28±0,031* 0,77±0,016*	20,72±0,41* 35,32±0,21*	4,99±0,81* 1,50±0,28*
Тяжелая: до лечения после лечения	18	0,19±0,047* 0,74±0,048*	17,31±0,51* 34,21±0,13*	5,64±0,91* 1,60±0,19*
Здоровые дети	29	0,78±0,031	36,24±0,21	1,36±0,35

\* $p$  и \* $p_1 < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия со здоровыми детьми;

$p_1$  – достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 5.2

Показатели местного иммунитета полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 8 до 14 лет до и после проведения курса комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	SIgA, г/л	Активность лизоцима, %	Ксб
Легкая: до лечения после лечения	13	0,32±0,036*	22,72±0,51*	4,23±0,64*
		0,79±0,043*	38,31±0,42*	1,40±0,26*
Средней тяжести: до лечения после лечения	23	0,29±0,052*	19,83±0,49*	3,99±0,59*
		0,76±0,036*	37,62±0,31*	1,60±0,48*
Тяжелая: до лечения после лечения	13	0,22±0,063*	18,91±0,53*	4,81±0,27*
		0,73±0,058*	36,51±0,18*	1,70±0,29*
Здоровые дети	28	0,80±0,051	38,54±0,29	1,40±0,45

\*р и \*р<sub>1</sub><0,001, где р – достоверность различия со здоровыми детьми;

р<sub>1</sub> – достоверность различия показателей до и после лечения

При комплексной терапии в сочетании ликопида и иммуноглобулина противояллергического достоверность снижения и повышения показателей клеточного иммунитета до и после курса лечения наблюдалась более высокой ( $p < 0,01$ ). Показатели лейкоцитов, лимфоцитов, а также показатели CD3; CD4; CD16 NK-клетки; CD20; CD8 и HLA-DR достигли показателей группы здоровых детей (рис.5.2 – 5.4).

В работах клиницистов в настоящее время для оценки состояния иммунитета, а также в качестве критериев эффективности лечения широко используются показатели клеточного иммунитета (Червонский А.В., 1987; Александров В.Н., 1989; Робустова Т.Г. и соавт., 1989; Ушич А.Г. и соавт., 1989; Беловолова Р.А., 1992; Петров Р.В. и соавт., 1994; Мустафин И.Г. и соавт., 1997; Мустафин И.Г. и соавт., 1997; Ерокина Н.А., 1998; Новоседлая Н.В., 2000; Беловолова Р.А. и соавт., 2001; Попова Н.И., 2001; Дубарь Л.В., Петров А.В., 2002). Большое значение придается изучению фенотипа лимфоцитов крови (Симонова А.В. и соавт., 1995; 1998; Бажанов Н.Н. и соавт., 1998; Воеводин Д.А. и соавт., 2003).

Показатели гуморального иммунитета у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями представляют немаловажный интерес. Изучение показателей сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M и E широко используется в литературе как предыдущих, так и последующих лет при изучении гуморального иммунитета (Прозоровская К.Н. и соавт., 1973; Анохин В.А. и соавт., 1996;

Софронов В.В., Нарыков Р.Х., 2002; Шмагель К.В. и соавт., 2003; Дзех С.А. и соавт., 2003).

В группе детей от 1 года до 8 лет при легкой форме рецидивирующего герпетического стоматита IgG до комплексного лечения составили  $9,32 \pm 0,9$  г/л, IgE -  $258 \pm 1,84$  МЕ/мл, после комплексного лечения IgG составили  $12,15 \pm 0,4$  г/л, IgE -  $101 \pm 1,34$  МЕ/мл (см. табл. 4.3 и рис.4.5).

В группе детей в возрасте от 8 до 14 лет при легкой форме рецидивирующего герпетического стоматита до комплексного лечения иммуноглобулины класса G составили  $10,92 \pm 0,7$  г/л, IgE -  $273 \pm 1,63$  МЕ/мл. После проведенного комплексного лечения они составили: IgG –  $13,55 \pm 0,7$  г/л; IgE -  $111 \pm 1,5$  МЕ/мл (см. табл. 4.4).

При среднетяжелой форме рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет до комплексного лечения IgG составили  $8,30 \pm 0,8$  г/л; IgE -  $299 \pm 1,62$  МЕ/мл; после проведенного комплексного лечения они соответственно составили: IgG –  $12,13 \pm 0,7$  г/л; IgE -  $102 \pm 1,11$  МЕ/мл. В группе детей в возрасте от 8 до 14 лет до проведения комплексного лечения иммуноглобулины класса G составили:  $9,88 \pm 0,6$  г/л, IgE -  $317 \pm 1,54$  МЕ/мл; после проведения комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим IgG составили  $13,13 \pm 0,7$  г/л, IgE составили  $112 \pm 1,71$  МЕ/мл (см. рис.5.6 и табл.5.4).

*Таблица 5.3*

Характеристика иммуноглобулинов у детей рецидивирующим  
герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в  
возрасте от 1 года до 8 лет до и после проведения курса лечения  
ликопидом в сочетании с иммуноглобулином  
противоаллергическим

Степень тяжести и количество детей	Иммуноглобулины классов:			
	G в г/л	A в г/л	M в г/л	E в МЕ/мл
Легкая (19): до лечения после лечения	9,32±0,9*	1,03±0,3***	1,06±0,3***	258±1,84*
	12,15±0,4**	1,04±0,2**	1,02±0,2**	101±1,34*
Средней тяжести (35): до лечения после лечения	8,30±0,8*	1,02±0,2***	1,05±0,3***	299±1,62*
	12,13±0,3**	1,01±0,2**	1,02±0,3**	102±1,11*
Тяжелая (18): до лечения после лечения	7,74±1,1*	0,98±0,3***	1,02±0,4***	307±1,74*
	12,15±0,7**	1,03±0,3**	1,01±0,3**	99±1,27*
Здоровые дети: (29)	12,35±0,7	1,02±0,2	1,01±0,1	102±1,12

\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p_2 > 0,05$ , где  $p$  и  $p_2$  – достоверность различия со здоровыми детьми

\*\* $p_1 < 0,01$ , где  $p_1$  – достоверность различия показателей до и после лечения



Таблица 5.4

Характеристика иммуноглобулинов у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 8 до 14 лет до и после проведения курса лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести и количество детей	Иммуноглобулины классов:			
	G в г/л	A в г/л	M в г/л	E в МЕ/мл
Легкая (13): до лечения после лечения	10,92±0,7*	1,01±0,1***	1,04±0,3***	273±1,63*
	13,55±0,7**	1,16±0,3**	1,02±0,2**	111±1,54*
Средней тяжести (23): до лечения после лечения	9,88±0,6*	1,02±0,4***	1,01±0,4***	317±1,54*
	13,13±0,7**	1,01±0,3**	1,02±0,6**	112±1,71*
Тяжелая (13): до лечения после лечения	8,18±0,9*	1,02±0,3***	1,04±0,2***	366±1,71*
	12,65±0,9**	1,16±0,5**	1,01±0,3**	119±1,47*
Здоровые дети: (28)	13,15±0,7	1,22±0,2	1,02±0,2	109±1,32

\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p_2 > 0,05$ , где  $p$  и  $p_2$  – достоверность различия со здоровыми детьми

\*\* $p_1 < 0,01$ , где  $p_1$  – достоверность различия показателей до и после лечения

При тяжелой форме рецидивирующего герпетического стоматита до комплексного лечения детей в возрасте от 1 года

до 8 лет иммуноглобулины класса G составили:  $7,74 \pm 1,1$  г/л, IgE -  $307 \pm 1,74$  МЕ/мл; в группе детей от 8 до 14 лет соответственно IgG составили:  $8,18 \pm 0,9$  г/л, класса E –  $366 \pm 1,71$  МЕ/мл (см. рис.4.7).

После проведенного лечения рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями отмечается достоверное повышение иммуноглобулинов классов G и E ( $p < 0,01$ ) при лечении группы детей ликопидом. Такой же результат ( $p < 0,01$ ) наблюдался при лечении детей иммуноглобулином противоаллергическим. Однако достоверность повышения этих классов иммуноглобулинов значительно выше при комплексном лечении детей ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим и составляет 0,001 (см. табл. 4.3, 4.4 и рис. 4.5 – 4.7).

В иммуноглобулинах класса A и M существенных изменений не наблюдалось.

Изучая гуморальный иммунитет у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями, мы определяли у наблюдаемых нами детей циркулирующие иммунные комплексы, показатели которых представлены в таблицах 5.6, 5.7 и на рис. 5.5, 5.6, 5.7.

При определении циркулирующих иммунных комплексов наблюдалось достоверное их снижение ( $p < 0,05$ ) после лечения ликопидом групп детей рецидивирующим герпетическим

стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет и от 8 до 14 лет, а также групп детей того же возраста, которым проводилось лечение иммуноглобулином противоаллергическим.

В группах детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет и от 8 до 14 лет, которым проводилось комплексное лечение ликолидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим достоверность снижения циркулирующих иммунных комплексов была выше и составила  $p < 0,001$ , что свидетельствует о большей эффективности комплексного лечения детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями (см. табл. 5.5 и 5.6).

При изучении системы фагоцитоза после комплексного лечения детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями определяли НСТ-тест: его спонтанную и стимулированную реакции. Сравнивая результаты до и после лечения, пришли к выводу, что показатели спонтанной реакции снижались, тогда как показатели стимулированной реакции повышались. Особенно четко и достоверно ( $p < 0,001$ ) это прослеживалось после проведения комплексного лечения одновременно ликолидом и иммуноглобулином противоаллергическим в возрастных

группах от 1 года до 8 лет и от 8 до 14 лет (см. табл. 5.7, 5.8 и рис. 5.8, 5.9, 5.10).

*Таблица 5.5*

Показатели циркулирующих иммунных комплексов у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет до и после проведения курса комплексного лечения ликолидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	ЦИК в усл. ед.
Легкая: до лечения после лечения	19	118,0±6,68* 38,0±5,28*
Средней тяжести: до лечения после лечения	35	124,0±5,64* 39,0±4,36*
Тяжелая: до лечения после лечения	18	139,0±7,32* 40,0±5,67*
Здоровые дети	29	38,0±3,21

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 5.6

Показатели циркулирующих иммунных комплексов у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 8 до 14 лет до и после проведения курса комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	ЦИК в усл. ед.
Легкая: до лечения после лечения	13	101,0±5,14* 37,0±5,48**
Средней тяжести: до лечения после лечения	23	108,0±6,11* 38,0±4,96**
Тяжелая: до лечения после лечения	13	115,0±6,93* 39,0±5,87**
Здоровые дети	28	36,0±4,21

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения

\*\* $p < 0,005$ , где  $p_1$  - достоверность различия показателей до и после лечения-

Так, при легкой форме рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет показатели НСТ-теста до комплексного лечения составили: спонтанная реакция –  $20,0 \pm 0,5\%$ , стимулированная –  $34,0 \pm 0,7\%$ ; в группе детей от 8 до 14 лет эти показатели составили: спонтанная реакция –  $21,9 \pm 0,2\%$ , стимулированная реакция –  $36,5 \pm 0,6\%$ . После комплексного лечения спонтанная реакция в группе детей от 1 года до 8 лет составила  $9,0 \pm 0,2\%$ , стимулированная реакция –  $53,0 \pm 0,3\%$ ; в группе детей от 8 до 14 лет спонтанная реакция составила  $10,0 \pm 0,2\%$ , стимулированная реакция –  $51,0 \pm 0,4\%$ .

При среднетяжелой форме рецидивирующего герпетического стоматита до комплексного лечения у детей в обеих возрастных группах показатели спонтанной реакции соответственно составили  $22,0 \pm 0,7\%$  и  $21,3 \pm 0,4\%$ , стимулированной реакции соответственно –  $33,6 \pm 0,6\%$  и  $35,5 \pm 0,5\%$ . Эти же показатели после комплексного лечения составили соответственно:  $11,5 \pm 0,5\%$  и  $10,5 \pm 0,5\%$ ;  $49,5 \pm 0,4\%$  и  $51,5 \pm 0,6\%$ .

Таблица 5.7

Показатели НСТ-теста у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет до и после проведения курса комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	НСТ-тест, в %	
		спонтанная реакция	стимулированная реакция
Легкая: до лечения после лечения	19	20,0±0,5* 9,0±0,2*	34,0±0,7* 53,0±0,3*
Средней тяжести: до лечения после лечения	35	22,0±0,7* 11,5±0,5*	33,5±0,6* 50,5±0,6*
Тяжелая: до лечения после лечения	18	24,1±0,4* 12,0±0,4*	32,5±0,5* 49,5±0,4*
Здоровые дети	29	9,5±0,5	53,0±0,7

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 5.8

Показатели НСТ-теста у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 8 до 14 лет до и после проведения курса лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	НСТ-тест, в %	
		спонтанная реакция	стимулированная реакция
Легкая: до лечения после лечения	13	21,9±0,2* 10,0±0,2*	36,5±0,6* 51,0±0,4*
Средней тяжести: до лечения после лечения	23	22,8±0,6* 10,5±0,5*	35,5±0,7* 51,5±0,6*
Тяжелая: до лечения после лечения	13	24,7±0,4* 11,5±0,4*	33,0±0,5* 50,5±0,4*
Здоровые дети	28	10,5±0,5	51,0±0,7

\* $p < 0,05$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения



При тяжелой форме рецидивирующего герпетического стоматита до комплексного лечения у детей в группе от 1 года до 8 лет показатели спонтанной реакции составили  $24,1 \pm 0,6\%$ , у детей в группе от 8 до 14 лет –  $23,8 \pm 0,6\%$ , стимулированной реакции соответственно:  $32,5 \pm 0,5\%$  и  $34,5 \pm 0,7\%$ . Необходимо отметить, что при тяжелой форме рецидивирующего герпетического стоматита показатели спонтанной реакции до лечения у всех детей значительно выше, чем у детей при легкой и среднетяжелой формах рецидивирующего герпетического стоматита.

НСТ-тест широко используется в клинической медицине как критерий эффективности при лечении различных заболеваний как в предыдущие годы, так и в настоящее время (Демина А.А., 1976; Киселев А.В. и соавт., 2002; Новосядлая Н.В. и соавт., 2003; Sonnerborq A. et. al., 1986).

В системе фагоцитоза важнейшим звеном является опсоническая функция плазмы, которое отражает степень участия различных ее компонентов ( $C_3$  компонент, IgG и др.).

Учитывая эти моменты, мы изучили у групп наблюдаемых детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями опсоническую активность плазмы (см. таблицы 5.9, 5.10 и рис. 5.8, 5.9, 5.10).

Опсоническая активность плазмы до проведенного комплексного лечения у детей в обеих возрастных группах (от 1 года до 8 лет и от 8 до 14 лет) отличалась от показателей группы здоровых детей, а также от показателей у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими

заболеваниями до лечения и в среднем составила  $0,80 \pm 0,064$ . После проведенной комплексной терапии опсоническая активность в обеих возрастных группах в среднем составила  $1,0 \pm 0,031$ .

*Таблица 5.9*

Показатели опсонической активности плазмы у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет до и после проведения курса лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	Опонины (индекс опсонизации)
Легкая: до лечения после лечения	19	$0,85 \pm 0,029^*$ $0,95 \pm 0,031^*$
Средней тяжести: до лечения после лечения	35	$0,80 \pm 0,034^*$ $0,90 \pm 0,012^*$
Тяжелая: до лечения после лечения	18	$0,75 \pm 0,028^*$ $0,90 \pm 0,018^*$
Здоровые дети	29	$0,95 \pm 0,017$

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения.

Таблица 5.10

Показатели опсонической активности плазмы у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 8 до 14 лет до и после проведения курса комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	Опонины (индекс опсонизации)
Легкая: до лечения после лечения	13	0,85±0,032* 1,00±0,031*
Средней тяжести: до лечения после лечения	23	0,85±0,029* 1,00±0,029*
Тяжелая: до лечения после лечения	13	0,80±0,031* 1,01±0,028*
Здоровые дети	28	1,03±0,027

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения

У обследуемых групп детей изучали  $C_3$  компонент комплемента, так как он вызывает большой интерес при лечении детей с инфекционными и аллергическими заболеваниями. Система комплемента защищает организм от инфекций.  $C_3$  компонент играет роль анафилотоксина, который стимулирует освобождение гистамина из тучных клеток и базофилов.

Результаты исследования  $C_3$  компонента комплемента приведены в табл. 5.11, 5.12 и на рис. 5.8 – 5.10.

Сопоставляя данные, полученные при изучении  $C_3$  компонента комплемента у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями (см. таблицы 5.11 и 5.12), пришли к выводу, что существуют различия между полученными данными до лечения, в том числе и комплексного, у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями и после проведенных курсов лечения. В среднем до комплексного лечения  $C_3$  компонент комплемента составлял  $0,85 \pm 2,5$  г/л в группе детей от 1 года до 8 лет и в группе детей от 8 до 14 лет –  $0,90 \pm 2,0$  г/л. После комплексного лечения группе детей от 1 года до 8 лет он составлял  $0,95 \pm 1,5$  г/л, в группе детей от 8 до 14 лет –  $1,0 \pm 2,0$  г/л. Наблюдалась тенденция к повышению показателей  $C_3$  компонент комплемента.

Таблица 5.11

Показатели C<sub>3</sub> компонента комплемента у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 1 года до 8 лет до и после проведения курса комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	C <sub>3</sub> компонент комплемента, г/л
Легкая: до лечения после лечения	19	0,90±2,1* 1,00±2,5*
Средней тяжести: до лечения после лечения	35	0,85±3,5* 0,95±1,5*
Тяжелая: до лечения после лечения	18	0,80±3,0* 0,90±2,5*
Здоровые дети	29	0,95±1,5

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 5.12

Показатели C<sub>3</sub> компонента комплемента у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в возрасте от 8 до 14 лет до и после проведения курса лечения ликописом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Степень тяжести	Число обследованных детей	C <sub>3</sub> компонент комплемента, г/л
Легкая: до лечения после лечения	13	0,95±3,0* 1,10±3,5*
Средней тяжести: до лечения после лечения	23	0,85±2,5* 0,95±2,0*
Тяжелая: до лечения после лечения	13	0,80±3,5* 1,00±2,5*
Здоровые дети	28	1,10±2,0

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей со здоровыми детьми и достоверность различия показателей до и после лечения

Определение иммунологических показателей у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями может являться критерием эффективности комплексной терапии (ликопид в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим), так как под влиянием комплексной терапии происходит нормализация показателей клеточного, гуморального иммунитета системы фагоцитоза и комплемента, которые коррелируют с клиническими показателями у данной группы детей ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Ряд ученых и ранее указывал на взаимосвязь клинико-иммунологических параметров у больных с аллергическими заболеваниями (Проворотов В.М., 1979; Червинская Т.А. и соавт., 1986; Михайловская С.В., 1989; Самойлова В.В. и соавт., 1989).

Наши результаты подтверждают данные О.В. Малеукой (2003), которая применяла ликопид в комплексной терапии, такое же мнение у Л.А. Кожемякина и М.Б. Балазовского (1996) и у J.Wybran и А. Govaerts (1977). На нормализацию иммунологического статуса при использовании современных иммуномодуляторов указывают А.В. Симонова и соавт. (1998) и И.Д. Баранов (1999).

## **ГЛАВА VI. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

Для оценки эффективности комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями мы провели сравнительную характеристику клинических показателей четырех групп детей. 118 детям был проведен курс лечения ликопидом, 115 детей получали курс лечения иммуноглобулином противоаллергическим, 121 ребенку проведен комплексный метод лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим и 358 детей лечились традиционными методами.

При клиническом обследовании в результате проведенного комплексного лечения резко снизились симптомы общего характера заболевания, температурная реакция выше  $37^{\circ}\text{C}$  наблюдалась у детей в 27% случаев после курса комплексного лечения и быстрее нормализовалась, чем в контрольной группе детей, которые лечились только традиционными методами, где температурная реакция наблюдалась выше  $37^{\circ}\text{C}$  в 57% случаев; в группе, где дети лечились ликопидом, - в 39% случаев; после лечения иммуноглобулином противоаллергическим – в 41% случаев. Явления конъюнктивита, имевшие место у 28% детей, проходили быстрее после комплексного лечения; в контрольной группе, где дети лечились традиционными методами, они



составили 41%; в группе детей, леченных ликопидом – в 38% случаев; в группе после лечения иммуноглобулином противоаллергическим – в 37% случаев. При комплексном лечении ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим у 12% детей наблюдалось появление свежих высыпаний, эти же высыпания у детей контрольной группы наблюдались в 31% случаев.

Явления гингивита, наблюдавшиеся в 39% случаев у детей после курса комплексного лечения, проходили к концу периода угасания. В контрольной группе детей эти явления затягивались и наблюдались в 61% случаев; в группе после лечения ликопидом – в 48% случаев; в группе после лечения иммуноглобулином противоаллергическим – в 51% случаев. Регионарный лимфаденит наблюдался у детей в 31% случаев после проведенного курса комплексного лечения и в 62% случаев у детей после лечения традиционными методами; после лечения детей ликопидом – в 43% случаев; после проведения курса иммуноглобулином противоаллергическим – в 47% случаев. Через 6-9 дней после полной эпителизации элементов при комплексной терапии регионарный лимфаденит исчезал, чего нельзя было отметить в контрольной группе детей, а также в группах детей после лечения ликопидом или иммуноглобулином противоаллергическим (см. табл.6.1).

Таблица 6.1

Сравнительная характеристика клинических проявлений у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после курса комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим и у детей, которым был проведен курс традиционной терапии и отдельно курс лечения ликопидом, иммуноглобулином противоаллергическим

Клинические проявления	Кол-во детей после курса комплексной терапии	Кол-во детей, получавших курс лечения традиционным методом	Кол-во детей, получавших курс лечения ликопидом	Кол-во детей, получавших курс лечения иммуноглобулином противоаллергическим
<b>Местные:</b>				
везикулы	50 (41%)	262 (74%)	64 (54%)	68 (59%)
афты	19 (16%)	128 (36%)	28 (24%)	30 (26%)
корочки	109 (87%)	209 (59%)	86 (73%)	81 (71%)
признаки гингивита	47 (39%)	216 (61%)	57 (48%)	59 (51%)
<b>Общие:</b>				
температурная реакция выше 37 <sup>0</sup> С	33 (27%)	202 (57%)	46 (39%)	47 (41%)
конъюнктивит	34 (28%)	146 (41%)	45 (38%)	43 (37%)
регионарный лимфаденит	37 (31%)	220 (62%)	51 (43%)	54 (47%)

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения у 32 детей с легкой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями составили  $2,6 \pm 0,24$  дня; у 58 детей при среднетяжелой форме она составила  $3,1 \pm 0,16$  дня; у 31 ребенка при тяжелой форме –  $4,1 \pm 0,34$  дня. Средняя продолжительность периода эпителизации у данной группы детей составила  $3,3 \pm 0,19$  дня; в контрольной группе, где дети лечились традиционными методами, она составила  $6,7 \pm 0,37$  дня. В группе, где дети лечились ликопидом, средняя продолжительность эпителизации элементов поражения составила  $4,2 \pm 0,17$  дня; в группе, где дети лечились иммуноглобулином противоаллергическим, она составила  $4,6 \pm 0,16$  дня.

Наши данные (см. табл. 6.2 и 6.3) свидетельствуют о выраженном клиническом эффекте при применении комплексной терапии ликопида и иммуноглобулина противоаллергического у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями по сравнению с данными, полученными при лечении детей отдельно ликопидом ( $p < 0,05$ ), иммуноглобулином противоаллергическим ( $p < 0,05$ ), традиционными методами ( $p < 0,001$ ).

После проведенного комплексного лечения у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями и аритмией наблюдалась более длительная ремиссия аллергических заболеваний, уменьшилась частота их обострений, а период обострения протекал значительно легче.

Таблица 6.2

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения для детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после лечения ликопидом, иммуноглобулином противоаллергическим и после комплексного лечения

Степень тяжести рецидивирующего герпетического стоматита	Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения (дни)		
	ликопидом	комплексного лечения	иммуноглобулином противоаллергическим
Легкая	n = 31 3,2±0,21**	n = 32 2,6±0,24*	n = 32 3,7±0,31**
Средней тяжести	n = 57 4,5±0,14**	n = 58 3,4±0,16*	n = 54 4,6±0,24**
Тяжелая	n = 30 5,2±0,18**	n = 31 4,1±0,13*	n = 29 5,4±0,19**

\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,05$ , где  $p$  – достоверность различия у детей при лечении только традиционными методами и у детей при комплексном лечении

Таблица 6.3

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения для детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями при лечении их традиционными методами

Степень тяжести рецидивирующего герпетического стоматита	Число детей	Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения (дни)
Легкая	99	5,4±0,41*
Средней тяжести	199	6,6±0,58*
Тяжелая	60	8,1±0,39*

\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия у детей при лечении только традиционными методами и у детей при комплексном лечении

Сравнивая иммунологические показатели детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в трех группах в возрасте от 1 года до 8 лет и от 8 до 14 лет (после проведенного курса лечения ликолидом 118 детей, иммуноглобулином противоаллергическим – 115 детей и 121 ребенка – после комплексной терапии), мы пришли к выводу, что после всех трех курсов лечения иммунологические

показатели местного иммунитета, клеточного иммунитета, гуморального иммунитета, системы нейтрофильного фагоцитоза и комплемента нормализовались с достоверностью до 0,05, но все же с более высокой достоверностью до 0,001 – после комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим. Эти данные сведены в таблицы 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8 и 6.9.

*Таблица 6.4*

Сравнительная характеристика показателей местного иммунитета полости рта у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после проведения курса лечения отдельно ликопидом, иммуноглобулином противоаллергическим и комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим

Курс лечения	Число обследованных детей	SIgA, г/л	Актив-ность лизоцима, %	Ксб
До лечения	354	0,30±0,052	20,71±0,43	4,31±0,39
Ликопидом	118	0,74±0,048*	36,41±0,28*	1,60±0,19*
Иммуноглобулином противоаллергическим	115	0,75±0,036*	36,22±0,11*	1,60±0,48*
Комплексное лечение	121	0,79±0,023**	38,21±0,42**	1,40±0,16**
Здоровые дети	39	0,80±0,051	38,54±0,29	1,40±0,45

\* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей до и после лечения

Из таблицы 6.4 видно, что после проведения комплексного курса лечения достоверность результатов более точная ( $p < 0,001$ ), чем после курса лечения ликопидом или иммуноглобулином противоаллергическим.

Таблица 6.5

Сравнительная характеристика иммуноглобулинов у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после проведения курса лечения отдельно ликопидом, иммуноглобулином противоаллергическим и комплексного лечения

Курсы лечения и количество детей	Иммуноглобулины классов:			
	G в г/л	A в г/л	M в г/л	E в МЕ/мл
До лечения (354)	10,28±0,5	1,0±0,4	1,02±0,4	321±1,68
Ликопидом (118)	11,65±0,9*	1,01±0,5*	1,01±0,3*	129±1,47*
Иммуноглобулином противоаллергическим (115)	11,83±0,7*	1,01±0,3*	1,02±0,6*	132±1,71*
Комплексное лечение (121)	13,25±0,7**	1,15±0,3**	1,01±0,2**	102±1,54**
Здоровые дети: (39)	13,85±0,7	1,22±0,2	1,02±0,2	109±1,32

\* $p < 0,05$  и \*\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей до и после лечения

Показатели клеточного иммунитета у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом также с более высокой достоверностью ( $p < 0,001$ ) наблюдались после проведенного курса комплексного лечения, чем после курса лечения отдельно ликописом или иммуноглобулином противоаллергическим.

Анализируя показатели гуморального иммунитета у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом после комплексного курса лечения, мы пришли к выводу, что они более достоверные ( $p < 0,001$ ), чем после курса лечения только ликописом ( $p < 0,05$ ) или только иммуноглобулином противоаллергическим ( $p < 0,05$ ).

У 121 ребенка рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями, которым проводилось комплексное лечение ликописом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим, достоверность снижения циркулирующих иммунных комплексов была выше и составила  $p < 0,001$ , что свидетельствует о большей эффективности комплексного лечения детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями и аритмией (см. табл. 5.6).

Показатели НСТ-теста после проведенного комплексного лечения также свидетельствуют о высокой достоверности ( $p < 0,001$ ) у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом, отягощенным аллергическими заболеваниями. Достоверность показателей НСТ-теста у обследуемых детей (см. табл. 6.7) после



курса лечения ликописом или иммуноглобулином противоаллергическим, ниже ( $p < 0,05$ ).

*Таблица 6.6*

Сравнительная характеристика показателей циркулирующих иммунных комплексов у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после проведения курса лечения отдельно ликописом, иммуноглобулином противоаллергическим и комплексного курса лечения

Курсы лечения	Число обследованных детей	ЦИК в усл. ед.
До лечения	354	108,0±6,11
Ликописом	118	48,0±6,12*
Имуноглобулином противоаллергическим	115	50,0±5,18*
Комплексное лечение	121	37,0±4,96**
Здоровые дети	39	36,0±4,21

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей до и после лечения

Таблица 6.7

Сравнительная характеристика показателей НСТ-теста у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после проведения курса лечения отдельно ликопидом, иммуноглобулином противоаллергическим и комплексного курса лечения

Курсы лечения	Число обследованных детей	НСТ-тест, в %	
		спонтанная реакция	стимулированная реакция
До лечения	354	22,2±0,5	35,0±0,7
Ликопидом	118	12,0±0,3*	49,0±0,5*
Иммуноглобулином противоаллергическим	115	12,2±0,4*	48,5±0,6*
Комплексное лечение	121	10,5±0,3**	51,0±0,3**
Здоровые дети	39	10,5±0,5	51,0±0,7

$p < 0,05$ ,  $**p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей до и после лечения

Опсоническая активность плазмы после проведенного комплексного курса лечения у детей рецидивирующим

герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями в среднем составила  $1,03 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ), в сравнении с показателями до лечения, что свидетельствует об эффективности терапии комплексной, которая проводилась ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим (табл. 6.8).

*Таблица 6.8*

Сравнительная характеристика показателей опсонической активности плазмы у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после проведения курса лечения отдельно ликопидом. иммуноглобулином противоаллергическим и курса комплексного лечения

Курсы лечения	Число обследованных детей	Опонины (индекс опсонизации)
До лечения	354	$0,85 \pm 0,029$
Ликопидом	118	$0,95 \pm 0,031^*$
Иммуноглобулином противоаллергическим	115	$0,90 \pm 0,021^*$
Комплексное лечение	121	$1,03 \pm 0,030^{**}$
Здоровые дети	39	$1,03 \pm 0,027$

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ , где  $p$  – достоверность различия показателей до и после лечения

Сравнительная характеристика результатов исследования C<sub>3</sub> компонента комплемента после проведения курсов лечения отдельно ликописом, иммуноглобулином противоаллергическим и комплексного курса лечения детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями приведена в таблице 6.9.

*Таблица 6.9*

Сравнительная характеристика показателей C<sub>3</sub> компонента комплемента у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после проведения курса лечения отдельно ликописом, иммуноглобулином противоаллергическим и комплексного курса лечения

Курсы лечения	Число обследованных детей	C <sub>3</sub> компонент комплемента, г/л
До лечения	354	0,90±0,03
Ликописом	118	1,10±0,03*
Иммуноглобулином противоаллергическим	115	1,00±0,02*
Комплексное лечение	121	1,20±0,03**
Здоровые дети	39	1,20±0,02

\*p<0,05, \*\*p<0,001, где p – достоверность различия показателей до и после лечения

О более высокой эффективности комплексной терапии свидетельствовали и показатели опсонической активности плазмы, показатели которой были более достоверны ( $p < 0,001$ ) после проведения комплексной терапии, чем после курса лечения ликопидом или иммуноглобулином противоаллергическим ( $p < 0,05$ ).

Все выше изложенное о сравнительной характеристике иммунологических показателей таких, как местный иммунитет, клеточный, гуморальный иммунитет, показатели нейтрофильного фагоцитоза, а также комплемента у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями после проведенного комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим и каждым препаратом в отдельности, позволяет утверждать о большей эффективности комплексной терапии, которая является патогенетической при рецидивирующем герпетическом стоматите у детей с аллергическими заболеваниями.

## **ГЛАВА VII. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТОДОВ ИММУНОКОРРЕКЦИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.**

Настоящая работа посвящена комплексному методу лечения детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями.

В последние годы наблюдается значительный рост аллергических заболеваний с высоким процентом интенсивности и распространенности рецидивирующего герпетического стоматита (Нисевич Л.Л., 1998; Rasmussen J.E., 1984). По мнению большинства ученых и врачей их сочетанное влияние действует неблагоприятно на организм человека. Ряд авторов указывает, что рецидивирующий герпетический стоматит не только часто встречается у детей с аллергическими заболеваниями, но и приобретает неблагоприятное течение (Курякина Н.В., 2001). Несмотря на разнообразие лекарственных средств, предложенных для лечения герпетического стоматита, частота рецидивирующих форм продолжает нарастать (Рукавишникова И.А. и соавт., 1991). Широкий спектр фармакологических препаратов, используемых для лечения этой группы заболеваний (Салганик Р.И. и соавт., 1972; Виноградова Т.Ф. и соавт., 1974; Соснин Г.П., Латышева С.В., 1981; Коробков С.В., 1985; Андреева О.Г. и соавт., 1988;

Асаад Ф., Борокка И., 1978), свидетельствует об их недостаточной эффективности. Это вызвало необходимость разработки новых, более эффективных методов лечения рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями.

Исследователи в последние годы среди причин рецидива выделяют дефицит гуморального и клеточного звеньев иммунитета, что позволяет считать герпетические стоматиты не только вирусными, но и в значительной мере иммунологическими заболеваниями (Бикбулатов Р.М. и соавт., 1982; Мельниченко Э.М., 1986). Поэтому в настоящее время иммунологическая коррекция может считаться целесообразным методом в лечении герпетического стоматита и в предупреждении формирования рецидивирующей формы болезни (Рукавишникова И.А. и соавт., 1991).

В последние годы накапливается все больше сведений о ключевой роли иммунной системы в развитии хронических патологических процессов в полости рта. Герпетический стоматит считается заболеванием, связанным с нарушением в иммунной системе как в системе общего, так и местного иммунитета. Данные о наличии нарушений в системе местного иммунитета, независимо от общего иммунитета, при герпетическом стоматите указывал Vesredka более 70 лет назад. Однако систематические и научно обоснованные исследования

в этой области начались лишь после открытия и выяснения природы IgA в секретах, которые омывают слизистые оболочки.

Э.М. Мельниченко и В.П. Михайловская (1991) указывают, что острый герпетический стоматит является одной из клинических форм первичной герпетической инфекции у детей и протекает как инфекционное заболевание с симптомами общего токсикоза. Острый герпетический стоматит не только самое распространенное заболевание слизистой оболочки полости рта, но и занимает ведущее место в детской инфекционной патологии, переходя в хроническую форму, и сопровождается периодическими обострениями нередко на протяжении многих лет и десятилетий, а проблема предупреждения острого герпетического стоматита не решена. Для этого важно изучить клинику заболевания, а также гуморальный и местный иммунитет при остром герпетическом стоматите.

Для лекарственной терапии острого герпетического стоматита у детей используют различные методы: аппликации, обычное распыление препаратов. Однако все эти методы имеют недостатки: неудобство выполнения процедур в связи с локализацией герпетических высыпаний в труднодоступных участках слизистой оболочки полости рта, необходимость контактного воздействия и травматичность, длительность выполнения процедур, большой расход лекарственных препаратов.



В 1985 году W.W. Buss указывал на стимуляцию вирусами освобождения из лейкоцитов ряда медиаторов и биологически активных веществ. У детей с аллергией было отмечено повышенное выделение гистамина из лейкоцитов при экспозиции с вирусами Herpes simplex (S. Idmet. al., 1997), что усугубляло течение как аллергического заболевания, так и герпетического стоматита.

Все это обуславливает поиск новых эффективных методов терапии. Кроме того, актуальной задачей остается и разработка новых лекарственных средств, оказывающих как противовирусное, так и иммунокорректирующее действие, которые можно было бы использовать для терапии герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями.

Все сказанное выше позволило нам предложить комплексный метод лечения рецидивирующего герпетического стоматита у детей, анамнез которых отягощен аллергическими заболеваниями.

Из обследованных нами 712 детей с аллергическими заболеваниями и аритмией, у которых диагностировался рецидивирующий герпетический стоматит, 118 было проведено лечение ликопидом (Licopid), 115 – иммуноглобулином противоаллергическим, 121 ребенку провели комплексное лечение ликопидом и иммуноглобулином противоаллергическим.

Из 118 детей рецидивирующий герпетический стоматит легкой формы наблюдался у 31 ребенка, форма средней тяжести наблюдалась у 57 детей и у 30 детей рецидивирующий герпетический стоматит протекал в тяжелой форме.

У всех детей были предварительно санированы хронические очаги инфекции, если таковые наблюдались. Ранее им проводилось симптоматическое лечение, которое давало кратковременный эффект, и обострения рецидивирующего герпетического стоматита наблюдались 3-4 раза и более в году. Все это явилось основанием к назначению им более нового препарата, которым явился ликопид (Licorid). Ликопид назначался детям в возрасте от 1 года до 14 лет в дозе 1 мг (1 таблетка) три раза в сутки внутрь в течение 10 дней за 30 минут до еды.

При лечении ликопидом детей рецидивирующим герпетическим стоматитом легкой формы курс лечения составлял 6 дней по 1 таблетке (1 мг) 3 раза в день за 30 мин до еды. Со среднетяжелой формой курс лечения детей составлял 8 дней по 1 таблетке (1 мг) 3 раза в день. При тяжелой форме рецидивирующего герпетического стоматита курс лечения составлял 10 дней по 1 таблетке (1 мг) 3 раза в день.

Дети находились под постоянным наблюдением стоматолога, аллерголога и педиатра. Проводилась местная терапия: антисептическая обработка, аппликации на слизистую оболочку полости рта.. Использовали традиционные

противовирусные средства. Внутрь– гипосенсибилизирующие средства. Рекомендовалось индивидуальное питание и уход за ребенком.

После проведенного курса лечения ликопидом за детьми также постоянно наблюдал стоматолог, аллерголог, при необходимости привлекался педиатр и другие необходимые специалисты (отоларинголог, дерматолог, пульмонолог и др.).

Лечение иммуноглобулином противоаллергическим проводилось 115 детям рецидивирующим герпетическим стоматитом, легкая форма которого наблюдалась у 32 детей, среднетяжелая форма – у 54 детей и у 29 детей наблюдалась тяжелая форма. Иммуноглобулин противоаллергический вводили согласно утвержденной инструкции по 1-2 мл внутримышечно. Курс лечения состоял из трех-пяти инъекций. Интервал между инъекциями составлял 4 суток. Повторный курс лечения иммуноглобулином противоаллергическим проводили спустя 4 – 5 месяцев. Перед лечением все дети тщательно осматривались стоматологом, аллергологом, при необходимости – педиатром и другими специалистами. Всем детям проводили изучение клинического исследования крови, мочи. Всем детям, которые проходили курс лечения иммуноглобулином противоаллергическим, проводили местную терапию такую же, как и при лечении ликопидом.

Комплексный метод лечения рецидивирующего герпетического стоматита применяли 121 ребенку в возрасте от

1 года до 14 лет, из них 32 ребенка имели легкую форму рецидивирующего герпетического стоматита, 58 детей – средней тяжести и 31 ребенок имел тяжелую форму. Параллельно с применением ликопада (методика описана выше в данной работе) у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями применяли иммуноглобулин противоаллергический (по ранее описанной методике).

Перед началом лечения дети тщательно осматривались стоматологом, аллергологом, при необходимости – педиатром и другими специалистами. Изучали клинически анализы крови, мочи.

Во время лечения детей, а также после его окончания проводили тщательное наблюдение за состоянием детей с рецидивирующим герпетическим стоматитом. Помимо регулярных осмотров детей после проведенного лечения, так же, как и до начала лечения, контролировали их клиническим исследованием крови, мочи, а также иммунологическими исследованиями. Дети также наблюдались специалистами, по показаниям проводили рентгенографию органов грудной клетки, придаточных пазух носа. Лечение 121 ребенка проводили по следующей схеме (Таблица 7.1):

Таблица 7.1

## Схема лечения

Степень тяжести рецидивирующего герпетического стоматита	Количество детей	Курс лечения ликопидом	Курс лечения иммуноглобулином противоаллергическим
Легкая	35	6 дней по 1 мг 3 раза в день	3 инъекции через 4 суток в/м
Средней тяжести	71	8 дней по 1 мг 3 раза в день	4 инъекции через 4 суток в/м
Тяжелая	15	10 дней по 1 мг 3 раза в день	5 инъекций через 4 суток в/м

Все дети хорошо перенесли курс лечения ликопидом и иммуноглобулином противоаллергическим. У них резко снизились симптомы общего характера заболевания, температурная реакция быстрее нормализовалась, чем в контрольной группе детей, которые лечились традиционными методами. Явления конъюнктивита, имевшие место у 28% детей, проходили быстрее после комплексного лечения, а в контрольной группе они составили 41%. Наблюдалось появление свежих высыпаний: в контрольной группе – в 31% случаев, при комплексном лечении – у 12% детей. Явления

гингивита наблюдалось в 39% случаев у детей, которые прошли курс комплексного лечения, и проходили к концу периода угасания при комплексной терапии, тогда как в контрольной группе детей эти явления затягивались и наблюдались у детей в 61% случаев. Через 6 – 9 дней после полной эпителизации элементов при комплексной терапии исчезал регионарный лимфаденит, чего нельзя было отметить в контрольной группе детей.

Средняя продолжительность периода эпителизации элементов поражения детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями, которые лечились традиционным методом, составила  $6,7 \pm 0,37$  дня. При этом у детей с легкой формой рецидивирующего герпетического стоматита –  $5,4 \pm 0,41$  дня, со среднетяжелой формой –  $6,6 \pm 0,58$  дня, с тяжелой формой –  $8,1 \pm 0,39$  дня. Тогда как при комплексном лечении детей средняя продолжительность периода эпителизации элементов составила  $3,3 \pm 0,19$  дня: при легкой форме рецидивирующего герпетического стоматита она составила  $2,6 \pm 0,24$  дня, при среднетяжелой форме –  $3,1 \pm 0,16$  дня, при тяжелой форме –  $4,1 \pm 0,34$  дня.

Наши данные свидетельствуют о выраженном клиническом эффекте при применении комплексной терапии ликопидом и иммуноглобулином противоаллергическим у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими

заболеваниями по сравнению с данными, полученными при лечении традиционными методами.

После проведенного комплексного лечения наблюдалась более длительная ремиссия аллергических заболеваний ( $p < 0,001$ ), уменьшилась частота их обострений ( $p < 0,001$ ), а период обострения протекал значительно легче.

Анализируя данные состояния иммунного ответа организма после проведения комплексного лечения рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями, пришли к заключению, что наблюдались изменения показателей местного иммунитета полости рта. Достоверно ( $p < 0,001$ ) возрастали показатели секреторного иммуноглобулина А ( $0,75 \pm 0,032$  г/л) и активность лизоцима слюны ( $36,29 \pm 0,34\%$ ); достоверно снизился ( $p < 0,001$ ) Ксб ( $1,59 \pm 0,27$ ) после проведенного лечения. В системе клеточного звена иммунитета наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение показателей лимфоцитов ( $36,69 \pm 1,27\%$  или в абсолютных числах  $1,8 \pm 0,32$ ), CD3 ( $60,21 \pm 1,24\%$  или в абсолютных числах  $1,59 \pm 0,16$ ), CD4 ( $49,31 \pm 1,16\%$  или в абсолютных числах  $1,20 \pm 0,28$ ), CD16 NK-клетки ( $12,51 \pm 1,18\%$  или в абсолютных числах  $0,48 \pm 0,004$ ), CD20 ( $17,49 \pm 0,37\%$  или в абсолютных числах  $0,23 \pm 0,003$ ). Повысилось соотношение показателей CD4/CD8 ( $1,52 \pm 0,05$ ). После проведенного комплексного лечения у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение

лейкоцитов ( $6,24 \pm 1,12$  тыс.), показателей CD8 ( $32,78 \pm 1,32\%$  или в абсолютных числах  $0,58 \pm 0,11$ ), показателей HLA-DR ( $11,16 \pm 1,12\%$  или в абсолютных числах  $0,30 \pm 0,01$ ).

В системе гуморального иммунитета отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение иммуноглобулинов класса G ( $13,1 \pm 0,7$  г/л). Отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение IgE до  $114 \pm 1,42$  МЕ/мл. Циркулирующие иммунные комплексы после комплексного лечения рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями и аритмией достоверно ( $p < 0,001$ ) снизились и составили  $38 \pm 4,32$  усл.ед. Комплексная терапия оказала влияние на показатели НСТ-теста: показатели спонтанной реакции достоверно ( $p < 0,001$ ) снизились и составили  $11,5 \pm 0,4\%$ , а стимулированной реакции достоверно ( $p < 0,001$ ) повышались и составили  $50,5 \pm 0,4\%$ . Также под влиянием комплексной терапии наблюдалась тенденция к увеличению  $C_3$  компонента комплемента и в результате его показатели в среднем составили ( $1,05 \pm 0,05$  г/л). Опсоническая активность плазмы после проведенной комплексной терапии также увеличилась и составила ( $1,0 \pm 0,021$ ).

Анализируя результаты наблюдения за детьми рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями и аритмией на отдаленных сроках (3 – 5) лет, пришли к выводу, что гигиенический индекс при проведении детям комплексной терапии составил в среднем  $1,76 \pm 0,14$ , тогда как до проведения комплексной терапии –



2,91±0,15. Показатели местного иммунитета полости рта достигли уровня показателей группы здоровых детей. К концу нашего наблюдения в среднем они составили: SIgA 0,76±0,042 г/л, активность лизоцима слюны – 37,29±0,34%, Ксб – 1,5±0,26. В группе детей, где комплексный метод не применялся, эти показатели были ниже: SIgA -0,58±0,054 г/л, активность лизоцима слюны – 34,21±0,29%, Ксб – 2,6±0,31 и не достигли уровня показателей группы здоровых детей.

В системе клеточного иммунитета к концу нашего наблюдения отмечалось достоверное ( $p<0,001$ ) повышение показателей лимфоцитов (37,51±1,16% или в абсолютных числах 1,9±0,27), также достоверное ( $p<0,001$ ) повышение показателей CD3 (61,20±1,34% или в абсолютных числах 1,61±0,14), показатели CD4 составили (51,29±1,12% или в абсолютных числах 1,30±0,14), CD16 NK-клетки (13,72±1,16% или в абсолютных числах 0,54±0,01), достоверное ( $p<0,001$ ) увеличение CD20 (18,21±0,19% или в абсолютных числах 0,19±0,01). Также повысилось соотношение показателей CD4/CD8 и составило 1,60±0,04.

После проведенного комплексного лечения у детей рецидивирующим герпетическим стоматитом наблюдалось достоверное ( $p<0,001$ ) снижение лейкоцитов (6,11±1,0 тыс.), показателей CD8 (31,12±1,12% или в абсолютных числах 0,41±0,10), показатели HLA-DR также достоверно ( $p<0,001$ )

снизились и составили  $10,13 \pm 1,10\%$  или  $0,20 \pm 0,01$  - в абсолютных числах.

В системе гуморального иммунитета достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличились иммуноглобулины класса G до  $13,7 \pm 0,6$  г/л в группе детей, где применялся комплексный метод лечения; в группе детей без применения комплексной терапии эти показатели составили  $10,2 \pm 0,5$  г/л. Иммуноглобулины класса E снизились достоверно ( $p < 0,001$ ) в группе, где проводилось комплексное лечение и составили  $112 \pm 1,45$  МЕ/мл, и снизился значительно меньше, где его не проводили ( $167 \pm 1,54$  МЕ/мл). Иммуноглобулины классов A и M существенно не изменились. После проведенного комплексного лечения существенно снизились показатели ЦИК и составили в среднем  $36,13 \pm 4,11$  усл.ед.

Наблюдалось снижение ( $10,0 \pm 0,4\%$ ;  $p < 0,001$ ) показателей спонтанной реакции в тесте НСТ, показатели стимулированной реакции, наоборот, повысились ( $51,0 \pm 0,6\%$ ;  $p < 0,001$ ) в группе детей рецидивирующим герпетическим стоматитом с аллергическими заболеваниями, получавших комплексную терапию. В то же время в группе детей, где комплексный метод лечения не применялся, снижение показателей спонтанной реакции наблюдалось с меньшей степенью достоверности ( $p > 0,01$ ), а показатели стимулированной реакции повысились менее значительно и в среднем составили  $46,9 \pm 0,6\%$ . Показатели  $C_3$  компонента комплемента на отдаленных сроках

наблюдения, где проводилось комплексное лечение детей, имели тенденцию к повышению и составили  $1,15 \pm 2,0$  г/л. Наблюдалось также повышение опсонической активности плазмы: в среднем этот показатель составил  $1,01 \pm 0,019$  (индекс опсонизации).

Все вышеизложенное свидетельствует о положительном действии комплексного лечения ликопидом в сочетании с иммуноглобулином противоаллергическим рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями.

Комплексный метод лечения рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергического заболевания также благоприятно влияет на клиническое течение аллергических заболеваний, позволяет добиться устойчивой ремиссии болезни ( $p < 0,001$ ), повышает эффективность их лечения, способствует нормализации иммунологического статуса ( $p < 0,001$ ), сокращает сроки медицинской реабилитации у детей с аллергическими заболеваниями ( $p < 0,001$ ).

В связи с широким ростом и внедрением инновационных проектов в здравоохранение мы поставили и рассмотрели данную задачу в новом подходе к лечению рецидивирующего герпетического стоматита у детей. Мы в своей работе дали расширенное представление о современном подходе к иммунотерапии в области практического здравоохранения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзикович Л.А., Соколова Т.В., Нестеров А.С., Кусельман А.И., Смирнова М.А. Состояние иммунитета у детей с атопическим дерматитом, инфицированных герпетической инфекцией //Матер. научн.-практ. конф.детских врачей «Герпесвирусные инфекции у детей». – Ульяновск, 1998. – С.62. – МТМТ.
2. Айзикович Л.А., Соколова Т.В.Хронические вирусные инфекции – триггерный фактор атопического дерматита: Тез.VIII Всеросс.съезда дерматовенерол. – Москва, 2001. – С. 205.
3. Алкеева А.Б. Особенности иммунных нарушений при рецидивирующей вирусной инфекции Herplexsimplex и сравнительная оценка эффективности различных методов терапии: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – М., 1992.
4. Андреева О.С., Латышева С.В. Современные аспекты противовирусной и иммунной терапии герпетических стоматитов //Стоматология. – 1988. - № 3. – С.87-90.
5. Асаад Ф., Борокка И. Изучение сообщения в ВОЗ о случаях вирусных инфекций с летальным исходом за 9-летний период //Бюлл. ВОЗ. – 1978. - № 4. – С.458-466.
6. Бакулин М.Н., Сильвестров В.П. О функциональном состоянии Т-супрессоров и Т-хелперов у больных атопической и инфекционно-аллергической астмой //Иммунодефициты и

аллергия: Тез. докл. Всесоюзн. симпозиума с международным участием. – М., 1986. – С. 229 – 230.

7. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.

8. Баранов И.Д. Новые подходы к лечению хронического фурункулеза с помощью современных иммуномодуляторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.

9. Беклемишев Н.Д., Суходоева Г.С. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте. – М.: медицина, 1979. – 262 с.

10. Беловолова Р.А., Новосядлая Н.В., Новгородский С.В. Посттравматические нарушения иммунного статуса и возможности иммунокоррекции при воспалительных осложнениях у больных с открытыми переломами нижней челюсти: Метод. рекомендации для врачей. – Ростов – на – Дону., 2001. – С. 34

11. Бережной В.П., Гильмияров Э.М., Кретьова И.Г., Гергель Н.И. Метаболические предпосылки развития стоматологической патологии при пневмонии //Стоматология. – 2003. – № 2. – С. 25 – 27.

12. Берман Р.Е., Воган В.К. Инфекционные заболевания. Педиатрия: Руководство /Пер. с англ. – М.: Медицина, 1987. – Кн. III.

13. Бикбулатов Р.М., Демидова С.А., Балнокина С.И. и др. //Вопр. вирусологии. – 1982. - № 3. – С.36-71.

14. Бойд У. Основы иммунологии. – М.: Мир, 1969. – 647 с.

15. Бондарь В.И. Клиническое значение субпопуляций Т-лимфоцитов при бронхиальной астме у детей :Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1986.
16. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М., 1991. – С. 304.
17. Букреева Н.М. Атипичное течение герпетического поражения у девочки с острым лейкозом //Стоматология. – 1979. - № 1. – С.80.
18. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Ляпунов А.В., Чистова Л.В. Влияние герпесвирусной инфекции на течение бронхиальной астмы у детей //Матер. П Национ. Конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2001. – С. 65.
19. Воложин А.И., Петрович Ю.А., Филатова Е.С. и др. Летучие соединения в воздухе и слюне ротовой полости здоровых людей при пародонтите и гингивите //Стоматология. – 2001. - № 1. – С. 9 – 12.
20. Грачева Л.А. Цитокины в онкогематологии. – М., 1996.
21. Дубарь Л.В., Петров А.В. Особенности клеточной структуры функционального состояния CD8-лимфоцитов при ревматоидном артрите //Иммунология. – 2002. - № 5. – С.301-302.
22. Ерокина Н.А. Ранняя диагностика осложненного течения переломов нижней челюсти и обоснование иммунокоррекции: Автореф.дис. ...канд.мед.наук. – Волгоград, 1998. – 16 с.

23. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М., 1996.

24. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П. Интерфероновый статус в норме //Вопрос. вирусол. – 1989. - № 1. – С. 16 – 22.

25. Жидкова Л.А., Тармаева С.В., Павленко В.М., Осетрова Т.С. Распространенность и лечение острого герпетического стоматита (ОГС), хронического рецидивирующего герпетического стоматита (ХРГС) и хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) у детей //Проблемы детской стоматологии: Матер. XI Всеросс. научно-практ. конф. и труды VIII съезда стоматологической ассоциации России. – М., 2003. – С. 298 – 299.

26. Зимина И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган. Клеточные элементы и цитокины //Иммунология. – 1994. - № 1. – С. 8 – 13.

27. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врачей. – С. – Пб., 1998.

28. Ким Э.Г. Особенности иммунокинетики и иммуногенеза при сифилисе: Автореф.дис. ...канд.мед.наук. – М., 1992.

29. Киселев А.В., Гордина Г.А., Ильяшенко В.В., Свиридова Т.Э. и др. Опыт клинического применения иммуномодулятора полиоксидония у детей с лимфомой ходжкина и гистиоцитозом из клеток лангерганса //Иммунология. – 2002. - № 6. – С.370-372.

30. Ковалев И.А., Попов С.В., Антонченко И.А., Мурзина О.Ю., Свинцова Л.И., Николишин А.Н. Нарушения ритма сердца у детей: основные принципы диагностики и лечения. Томск, 2006.
31. Кожемякин Л.А., Балазовский М.Б. //V Российский нац.конгресс «Человек и лекарство». – М., 1996. – С. 576.
32. Кокая И.Ю. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения беременности у женщин с рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией: Автореф.дис. ...канд.мед.наук. – М., 1999.
33. Коробков С.В. Иммунопрофилактика и интерферонотерапия вирусных инфекций. – Л., 1985. – С.101-103.
34. Кудрявцева А.В., Казарина Л.Н. Особенности состояния пародонта у иммунодефицитной категории у лиц Нижегородской области //Пародонтология: Матер. XI Всеросс.научно-практ.конф. и труды VIII съезда стоматологической ассоциации России. – М., 2003. – С. 231 – 234.
35. Курякина Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста. – М.: мед.книга. – Н.Новгород: Изд. НГМА. – 2001. – 744 с.
36. Леонтьев В.К. Мицеллярное строение слюны //Стоматология. – 1995. - № 4. – С. 80.



- 37.Липасова Т.Б., Большаков Г.В., Подколзин А.А. Изменение показателей смешанной слюны при ортопедическом лечении //Стоматология. – 1999. - № 2. – С. 42 – 43.
- 38.Логинова Н.С. Модифицирующие эффекты индукторов интерферона природного и синтетического происхождения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.
- 39.Ломоносов К.М. Иммунорегуляторные нарушения как причина серорезистентности и замедленной негитивации серологических реакций при сифилисе (Клинико-иммунологические аспекты): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000.
- 40.Максимовский Ю.М., Чиркова Т.Д., Фролова Т.А., Бирюкова Т.М., Ульянова М.А., Стеценко О.Н., Кулаков А.В., Мазуров А.В., Ульянова Л.И. Клинико-иммунологические особенности патогенеза катарального гингивита //Стоматология. – 2003. - № 3. – С. 24 – 27.
- 41.Маланичева Т.Г., Шамова А.Г. Зависимость иммунологических показателей у детей с респираторными аллергиями от степени загрязнения атмосферного воздуха //Прил.к журн. «Пульмонология». 6- й национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Новосибирск. – 1996. – С.551.
42. Маланичева Т.Г., Шамова А.Г. Состояние клеточного звена иммунитета у детей с различными клиническими формами аллергических заболеваний /Тез.докл. региональной конф.:

Окружающая среда и здоровье населения. – Казань, 1997. – С.127.

43.Мезенцева М.В., Ломакина Е.А., Наровлянский А.Н., Щербенко В.Э., Семернина В.В., Павлова С.В., Кулагин В.И., Ершов Ф.И. Оценка системы интерферона у больных с серорезистентностью после лечения сифилиса //Иммунология. – 2003. - № 2. – С. 83 – 86.

44.Мельниченко Э.М. Рецидивирующий герпетический стоматит у детей: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 1986.

45. Мельниченко Э.М., Михайловская В.П. Особенности клиники и патогенеза острого герпетического стоматита у детей, относящихся к группе риска перехода заболевания в хроническую форму //Стоматология. – 1991. - № 3. – С.57-59.

46.Михайловская С.В. Клинико-иммунологические параллели при аллергических заболеваниях органов дыхания //Тез.докл. I всесоюзн. иммунологич. Съезда. – М., 1989. – Т.2. – С. 347.

47.Мовчан Н.С. ЦИК, выявленные у больных бронхиальной астмой и их связь с инфекционными факторами //Проблемы этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы. – Л., 1981. – С. 63 – 64.

48.Молотилов Б.А. и др. В кн.: Инфекционная аллергия и иммунитет. – Казань, 1983. – С. 12 – 14.

49.Мустафин И.Г., Кравченко И.Э., Фазылов В.Х. Состояние клеточного иммунитета у больных ангиной /Тез.докл. науч.

конф., посвященной 35-летию ЦНИИЛ КГМУ: Современные методы исследования в клинике и эксперименте. – Казань. – 1997. – С.35.

50. Мустафин И.Г., Фазылов В.Х., Кравченко И.Э., Галимуллина Ф.С. Ксимедон в комплексной терапии стрептококковой ангины // Всерос. науч.-практ. конф.: Актуальные вопросы инфекционной патологии и современные методы лечения. – Пенза. – 1997. – С.38.

51. Нисевич Л.Л., Романова Л.А., Шигина О.М. и др. Значение острых респираторных вирусных заболеваний в развитии и течении атопической бронхиальной астмы // Вопр. охр. мат. и детства. – 1988. - № 8. – С.23-26.

52. Нисевич Л.Л., Романова Л.А., Шигина О.М., Салина А.А. Особенности противовирусного иммунитета при атопической форме бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 1989. - № 9. – С.38-42.

53. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. – М.: Медицина, 1985. – С.75-79.

54. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. – М., 1999. – С. 69 – 85.

55. Новоседлая Н.В. Клинико-иммунологические параллели неосложненного и осложненного течения переломов нижней

челюсти и возможности иммунокоррекции: Дисс. ... канд. мед. наук. – Ростов – на- Дону, 2000. – С. 152.

56. Новоседлая Н.В., Беловолова Р.А., Новгородский С.В., Новгородский В.Е. Диагностические и прогностические клинико-иммунологические критерии характера течения посттравматического периода у лиц с открытыми переломами нижней челюсти //Стоматология. – 2003. - №3. – С. 15 – 19.

57.Першин Б.Б. Реакция иммунной системы на физические нагрузки //Rus. J. Immunol. – 2002.

58.Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. – М., 1994.

59.Поздеев, О. К. Медицинская микробиология : учебное пособие / Поздеев О. К. Под ред. В. И. Покровского – 4-е изд., испр. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 768 с. - ISBN 978-5-9704-1530-6.

60.Порядин Г.В., Салмаси Ж.В., Ковальчук Л.В. и др. Функциональная активность иммунорегуляторных Т-лимфоцитов при бронхиальной астме //Иммунология. – 1980. - № 5. – С. 64 – 67.

61.Праля М.М. Изучение популяций Т- и В-лимфоцитов у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1980.

- 62.Проворотов В.М., Никитина А.В. Показатели иммунитета у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой //Клин. медицина. – 1979. – Т. 57, № 4. – С. 49 – 53.
- 63.Рукавишникова И.А., Корешкова Г.В., Эбралидзе Л.К., Близнюк В.В. Иммунотерапия герпетического стоматита у детей //Стоматология. – 1991. - № 3. – С.53 – 54.
64. Русак М.К., Каспина А.И., Леонова Е.В. Динамика показателей лабораторных исследований слизистой оболочки полости рта микродозами лекарственных средств //Новое в стоматологии. – 1996. - № 4. – С.106 – 114.
- 65.Самойлова В.В., Гаврис Е.А., Зорина Р,М. Специфическая иммунокоррекция в пофилактике бронхиальной астмы //I Всесоюзн. иммунолог. съезд. – Сочи-Москва, 1989 (тез.докл.) Т.2. – С. 361.
- 66.Сафонова Л.С., Шабашова Л.В. Информативность иммунологических методов в клинической практике: Учебное пособие. – Л.: Лен. ГИДУВ, 1990. – 21 с.
67. Семенов Б.Ф., Гаврилов В.И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. – М.: Медицина, 1976. 0 173 с.
- 68.Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. – М.: Медицина, 1982. – 238 с.

- 69.Симонова А.В. Фенотип лимфоцитов крови при инфекционных заболеваниях человека //Иммунология. – 2002. - № 5. – с.310 – 313.
70. Симонова А.В., Аршинова С.С., Козырева О.В. и др. Популяционный состав лимфоцитов при различных формах гепатита у взрослых и детей // Конгресс РААКИ: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. – М., 1998.
- 71.Симонова А.В., Баранова И.Д., Молотилев В.Ф. Сравнительная клиничко-иммунологическая эффективность применения иммуномодуляторов в лечении больных фурункулезом //Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 61 – 64.
72. Симонова А.В., Иванюшко Т.П., Хорошилова Н.В., Макарова С.А. Роль антителопродукции в патогенезе хронического пародонтита //Матер. II Национального конгресса Росс. ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). – М., 1998.
- 73.Симонова А.В., Уразгильдеев З.И., Ботвин М.А. и др. Особенности популяционного состава лимфоцитов при оперативном вмешательстве //Матер. II Национального конгресса Росс. ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). – М., 1998. – С. 150.
- 74.Симонова А.В., Филатова С.В., Шемпелов О.А. Иммунологический статус больных с хроническим тонзиллитом

до и после тонзиллэктомии //Матер. II Национального конгресса Росс. ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). – М., 1998.

75. Симонова А.В., Хорошилова Н.В., Козырева О.В., Сетдикова Н.Х. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим фурункулезом //Матер. II Национального конгресса Росс. ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). – М., 1998.

76. Соснин Г.П., Латышева С.В. Профилактика рецидивирующего герпетического стоматита //Здравоохран. Белоруссии. – 1981. - № 10. – С.64 – 65.

77. Стефани Д.В. Секреторные иммуноглобулины и проблема местного иммунитета //Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии, 1973. - № 2. – С.7 – 11.

78. Столяров И.Д. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. – С.-Пб., 1999.

79.. Терехова Н.В., Хазанова В.В., Земская Е.А. и др. Лечение кемантоном больных рецидивирующим афтозным стоматитом //Стоматология. – 1990. - № 1. – С.31 – 33.

80. Трифонова Л.И., Смирнова Т.А., Воложин А.И. изменение тканей в полости рта у детей с первичными иммунодефицитными состояниями // Стоматология. – 1993. - № 4. – С.73 – 75.

81. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. - С. – Пб., 1998.
82. Хазанова В.В., Гулимова Н.М., Хахалин Л.Н. //Актуальные вопросы стоматологии. – Таллин, 1979. – С.123 – 124  
Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Т. Иммунология. – М.: Медицина, 2000. – 430 с.
83. Червинская Т.А., Ларина О.Н., Сорокин А.М., Бакулина Е.А. Взаимосвязи клинико-иммунологических параметров у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой //Актуальные вопросы клинич. и эксперимен. аллергологии и иммунологии: Тез. докл. – 1986. – С. 108 – 109.
84. Чернохвостова Е.В. Система секреторных иммуноглобулинов //Вестн. АМН СССР. – М.: Медицина, 1974. - № 3. – С.81 – 92.
85. Чернух А.М., Подопригора И.И., Кранчев А.А. Изучение путей проникновения бактерий E. Coli 055 через стенку кишечника у гнотобиотических и обычных животных //Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1978. - № 6. – С.654 – 657.
86. Шульженко А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения полиоксидония в лечении хронической рецидивирующей инфекции, вызванной вирусами простого герпеса //Иммунология. – 2002. - № 6. – С.349 – 353.
87. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999.



88. Barnes P., Chung K.F., Page C.P. Platelet – activating factor as a mediator of allergic disease //Allergie u clin. Immunol. – 1988. – Vol. 81. – P. 919 – 934.
89. Belardeli F. Role of interferons and others cytokines in regulation of the immune respons //Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. – 1995. – Vol. 103, N 3. – P. 161 – 179.
- 90.Brandtzaeg P. //In: Oral mukosa in Health and Disease (ed. A.E. Dolby). – Oxford, 1975. – P. 137.
- 91.Busse W.W. The occurrence of asthma in upper respiratory infections //Chest. – 1985. – N 1 (suppi). – P. 44 – 48.
92. Davidson, B., Breakefield, X. Viral vectors for gene delivery to the nervous system. // Nat Rev Neurosci – 2003. – V.4. – P.353–364.
93. Davies E.G., Levinsky R.J., Butler M., Thomas N., Linch D.C. Lymphocyte subpopulations in primary immunodeficiency disorders //Arch. Dis. in childhood, 1983. – V.58. – N 5. – P. 346 – 351.
94. Davison, A.J. Evolution of the herpesviruses. // Vet. Microbiol. – 2002. – V. 86. – P. 69–88.
95. Davison, A.J. The order Herpesvirales. / Davison, A.J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayward, G.S., McGeoch, D.J., Minson, A.C., Pellett, P.E., Roizman, B., Studdert, M.J., Thiry, E. // Arch. Virol. – 2009. – V. 154. – P. 171–177.
96. Durhan S., Yjng S., Varney V. Grass pollen immunotherapy inhabits allergen-induced infiltration CD4+ T-lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cell

expressing messenger RNA for interferon – gamma //J.Allergy Clin. Immunol. – 1996. – Vol. 97. – P. 1356 – 1365.

97. Glesson M., Pyne D.B. Exercise effects on mucosal immunity //Immunol. Cell Biol. – 2000. – Vol. 78. – P. 536 – 544.

98. Hennig T. A Review of the Multipronged Attack of Herpes Simplex Virus 1 on the Host Transcriptional Machinery. / Hennig T, Djakovic L, Dölken L, Whisnant AW. // Viruses. – 2021. – V.13. – P. 1836.

99. Heremans J.F. The secretory immune system. - Immune Syst. and Infect. Diseases, 1975. – P. 376 – 385.

100. Huang CW Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. / Huang CW, Hsieh CH, Lin MR, Huang YC. // BMC Infect Dis. – 2020. – V.20(1) – P.782.

101. Ianeway C.A., Travers P., Walport M., Capra J.D. Immunobiology. The immune system in health and disease. – Current biology lim. – 1999.

102. Ischizaka T., White J., Saito H. Activation of basophils and mast for mediator release //Int. Arch. Allergyappl. Immunol. – 1987. – Vol. 82, N3 – 4. – P. 327 – 332.

103. Jambunathan N. Two Sides to Every Story: Herpes Simplex Type-1 Viral Glycoproteins gB, gD, gH/gL, gK, and Cellular Receptors Function as Key Players in Membrane Fusion. / Jambunathan N, Clark CM, Musarrat F, Chouljenko VN, Rudd J, Kousoulas KG. // Viruses. – 2021. – V. 13(9) – P.1849.

104. James, C. Herpes simplex virus: Global infection prevalence and incidence estimates / James, C., Harfouche, M., Welton, N.J., Turner, K.M., Abu-Raddad, L.J., Gottlieb, S.L., Looker, K.J. // Bull. World Health Organ – 2020. – V. 98. – P. 315–329.
105. Kunsman K. Oral fluid testing arrives. Occup Health Saf 2000. – Vol. 69, N 4. – P. 28 – 30, 34.
106. Levinsky R.J., Lehner T. Circulation of soluble immune complexes in recurrent oral ulceration and Behcet's syndrome. – Clin. exp. Immunol., 1978. – Vol. 32. – P. 193 – 198.
107. Luderschmidt C., Wolf H.H., Scherer R. Aachen: Histologische, immunofluoreszenz - und immunelektronische Studie zur Pathogenese. – Hautarzt, 1981. – Vol. 32. – N 7. – P. 364- 369.
108. Madavaraju, K. Herpes Simplex Virus Cell Entry Mechanisms: An Update. / Madavaraju, K., Koganti, R., Volety, I., Yadavalli, T., Shukla, D. // Front. Cell Infect. Microbiol. –2020. – V.10. – P. 617578.
109. Clatchey K.D., Silverman S. Jr., Hansen L.S. Studies on oral lichen planus. III. Clinical and histology correlations in 213 patients. – Oral. Surg., 1975. – Vol. 39. – N 1. – P. 122 – 129.
110. Nicola, A.V. Herpesvirus Entry into Host Cells Mediated by Endosomal Low pH. // Traffic – 2016. – V.17. – P. 965–975.
111. Norman P.S. Therapeutic potential of peptides in allergic disease // Ann. Allergy. – 1993. – Vol. 71. – P.330 – 333.

112. Paludan SR. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. / Paludan SR, Bowie AG, Horan KA, Fitzgerald KA. // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – V.11(2) – P.143-154.
113. Rantonen P.J., Penttila I., Meurman J.H. et.al. Growth hormone and cortisol in serum and saliva. – *Acta Odontol Scand.* – 2000. – Vol. 58, N 6. – P. 299 – 303.
114. Renz H. The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation // *Exp. Dermatol.* – 1995. – Vol. 4. – P. 173 – 182.
115. Roizman, B. Herpes Simplex Viruses. / Roizman, B., Knipe, D., Whitley, R.J. // *In Fields Virology*, 5th ed. / David, M., Knipe, P.H., Eds. – Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2006. – P. 2501–2602.
116. Sharma N / Herpes simplex virus 1 evades cellular antiviral response by inducing microRNA-24, which attenuates STING synthesis. Sharma N, Wang C, Kessler P, Sen GC. // *PLoS Pathog.* – 2021. – V.17(9):e1009950.
117. Sönnerborg A., Jarstrand C. Nitroblue tetrazolium (NBT) reduction by neutrophilic granulocytes in patients with HTLV-III infection // *Scand. J. Infect. Diseases.* – 1986. – Vol. 18, N 2. – P.101 – 103.
118. Sreebny L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update // *Int. Dent.* – 2000. – Vol. 50, N 3. – P.140 – 161.
119. Stott E.J., Taylor G. Respiratory syncytial virus // *Arch. Virol.* – 1994. – Vol. 84. – P. 1 – 52.

120. Thomas B., Tomasi J.R. Secretory immunoglobulini// *Journal of Medicine*, 1972. – Vol. 287, N 10. – P.500 – 506.
121. Thompson R. et al. Structural composition of canini secretory component and IgA // *Biochemistry*. – 1975. – Vol. 14, N 13. – P. 2853-2860.
121. Ullman S., Gorlin R.J. Recurren aphthous stomatitis. An immunofluorescence study. – *Arch.derm.*, 1978. – Vol. 114, N 6. – P. 955 – 956.
122. Usui M., Aoki J., Sunshine G.H., Dorf M.E. Reguirements for suppressor T cell activation // *J. Immunol.* – 1984. – Vol. 133, N 3. – P. 1137 – 1141.
123. Van Hale H.M., Rogers R.S., Doyle I.A., Schroeter A.L. Immunofluorescence microscopic studies recurrent aphthud stomatitis // *Arch.derm.*, 1981. – Vol. 117. – P. 779 – 781.
124. Wald A, Corey L. Persistence in the population: epidemiology, transmission. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, Yamanishi K, editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. – Cambridge: Cambridge University Press, 2007 – Chapter 36. PMID: 21348128.
125. Williams B.D., Lehner T. Immune complexes in Behcet's syndrome and recurrent oral ulceraton. – *Brit. Med. J.* – 1977. – Vol. 1. – P.1387 – 1389.

126. Won S., Kho H., Kim Y. et.al. Analysis of residual saliva and minor salivary gland secretions //Arch. Oral. Biol. – 2001. – Vol. 46, N 7. – P. 619 – 624.

127. Wybran J., Govaerts A. //Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 27. – P. 319 – 321.

128. Yung-Hao Pung, Vetro S.W., Bellanti I.A. Use of interferons in atopic (IgE-mediated) diseases //Ann. Allergy. – 1997 Vol. 71. – P. 234 – 237.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

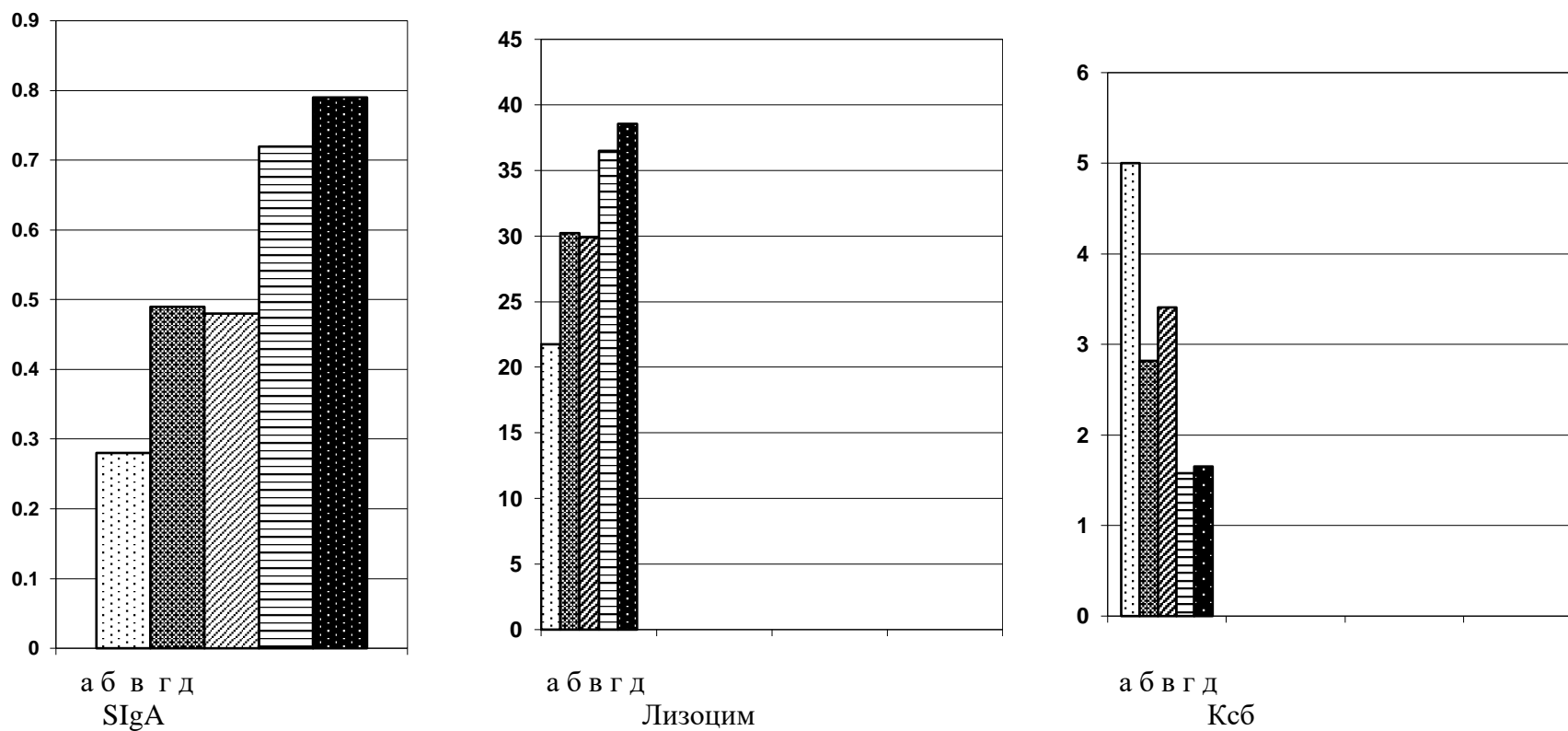


Рис. 5.1. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексного лечения на показатели местного иммунитета у детей с тяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями.

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.

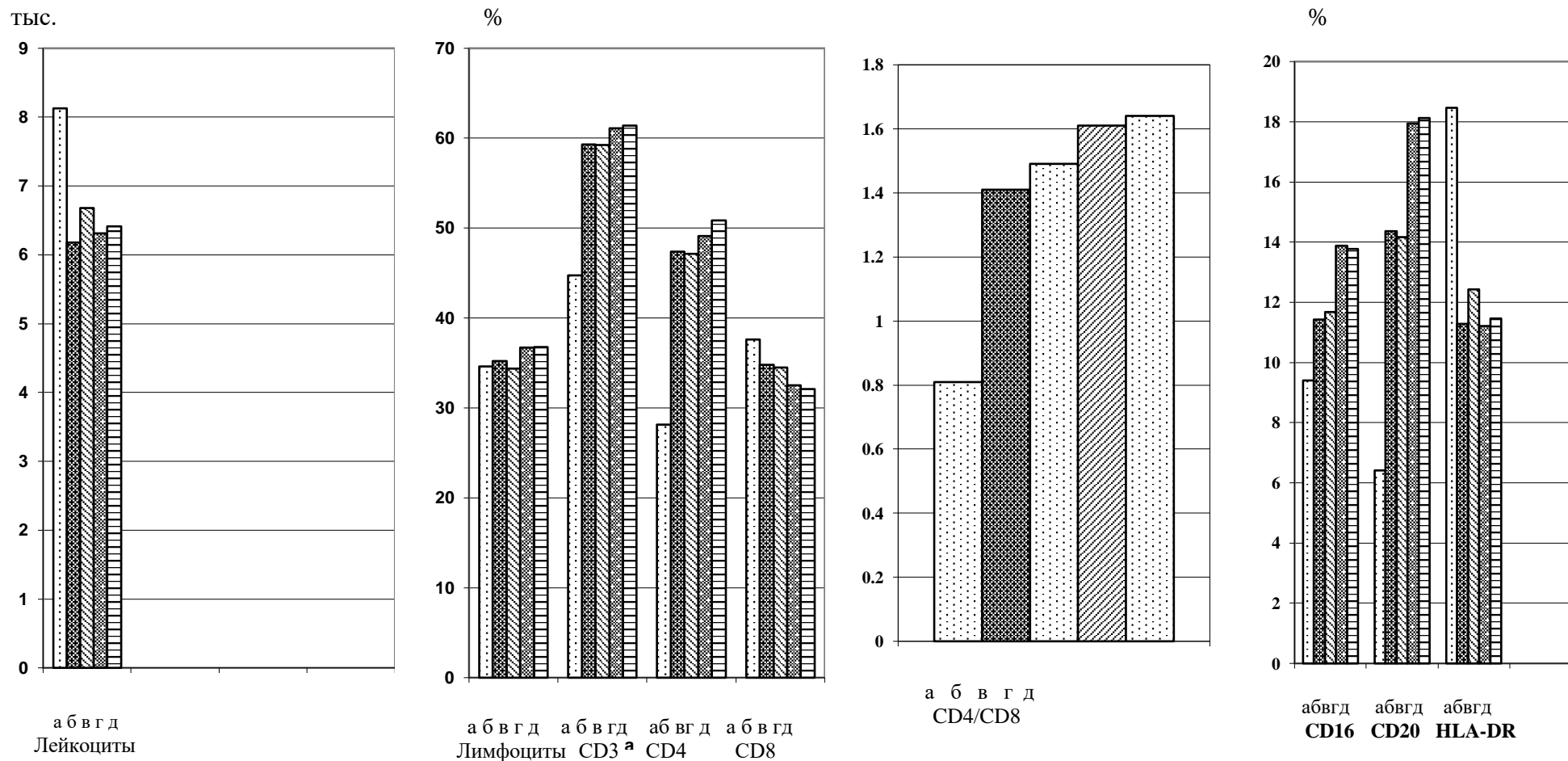


Рис. 5.2. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексного лечения на показатели клеточного иммунитета у детей с легкой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями:

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.



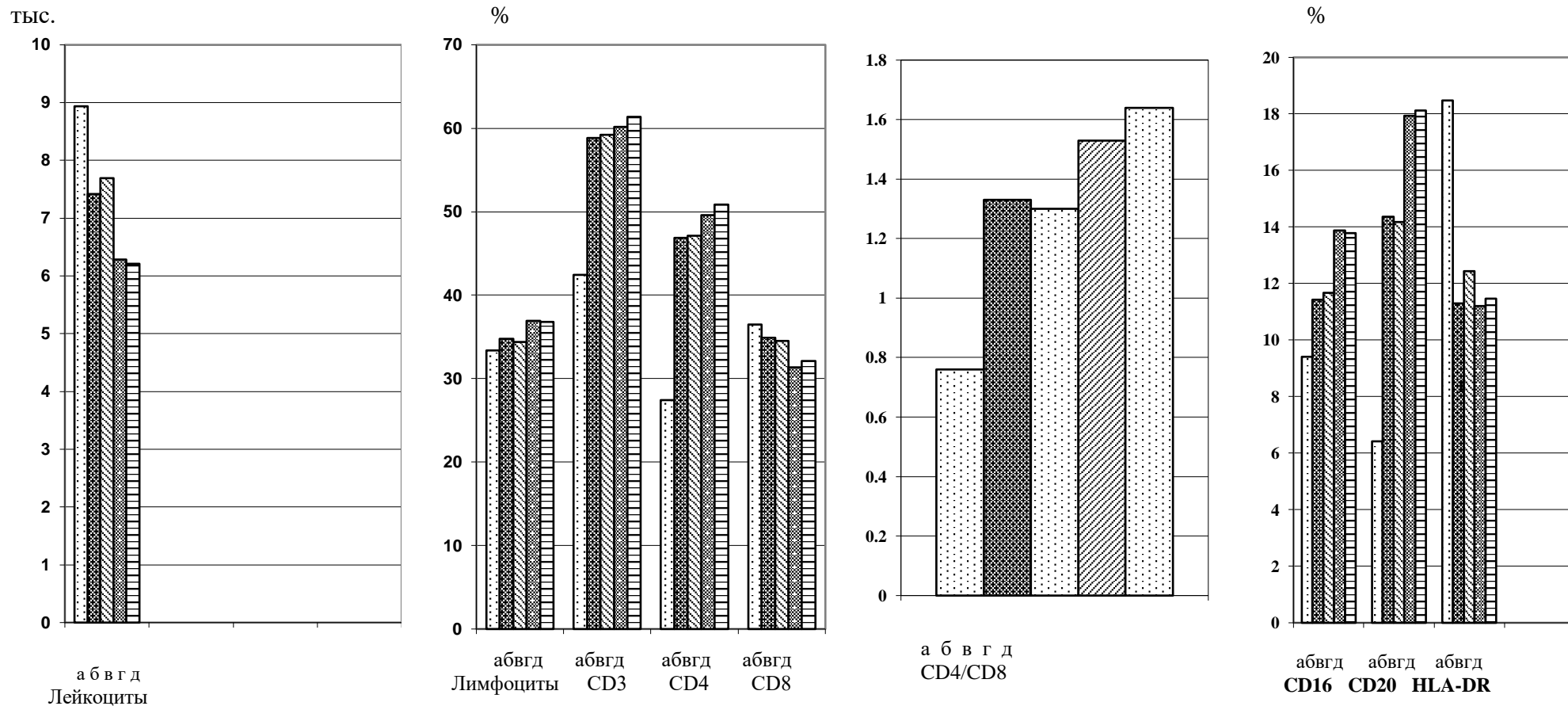


Рис. 5.3. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексного лечения на показатели клеточного иммунитета у детей со среднетяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями:

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.

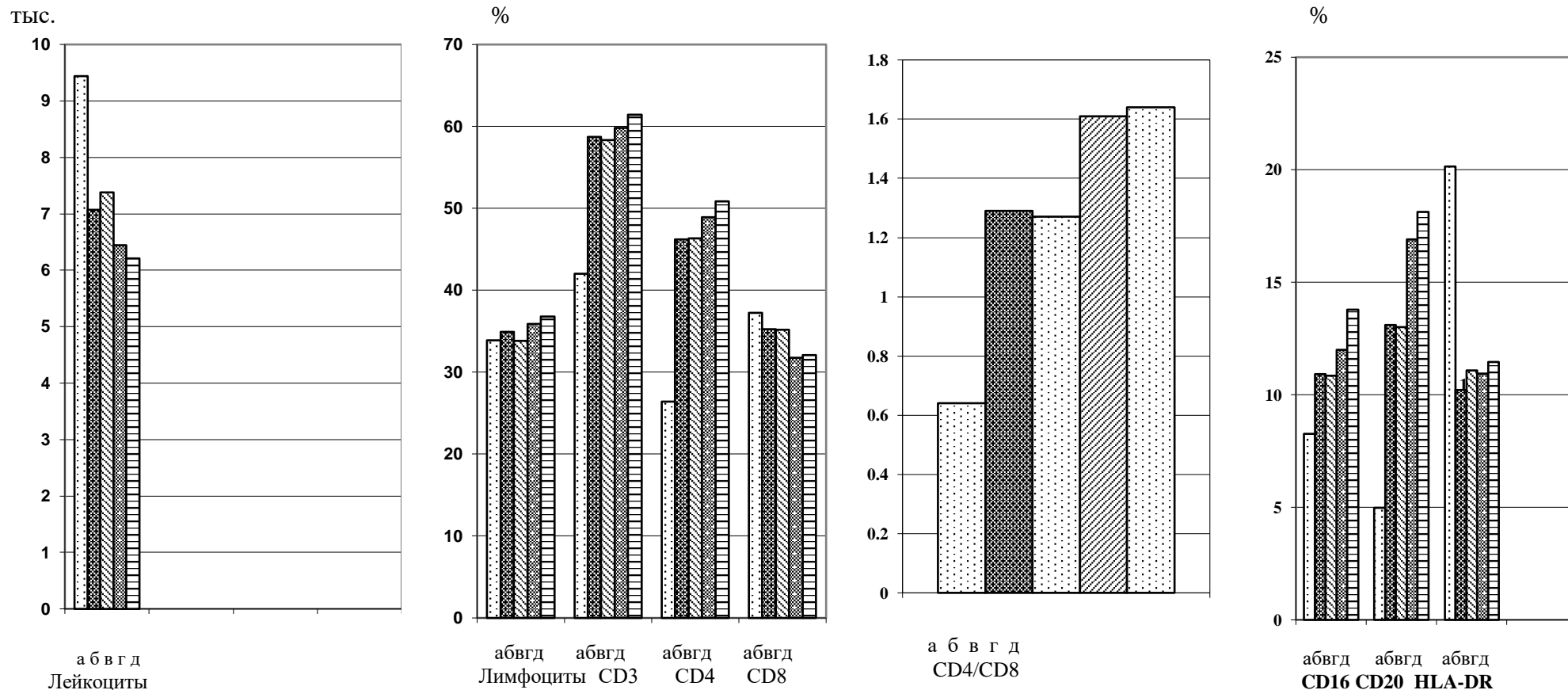


Рис. 5.4. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексного лечения на показатели клеточного иммунитета у детей с тяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями:

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.

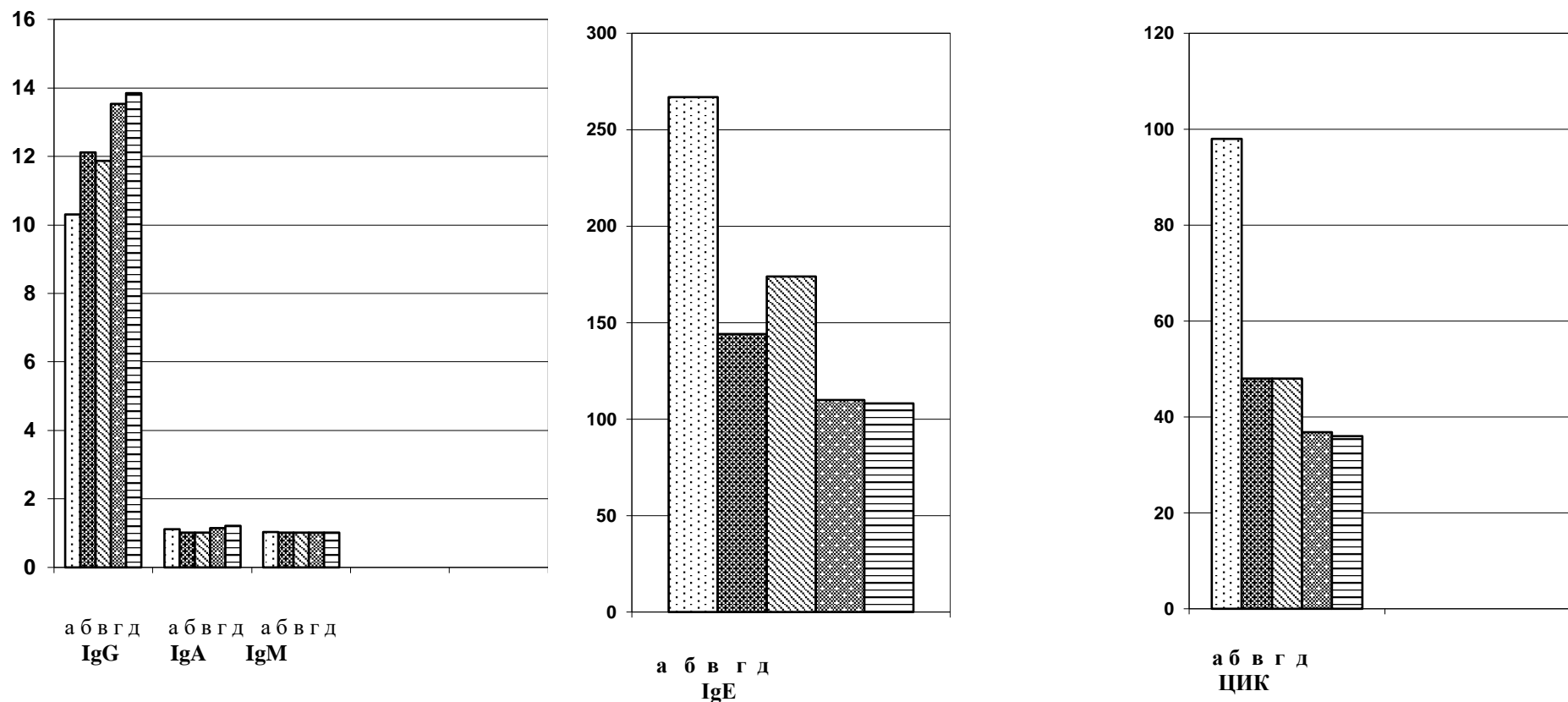


Рис. 5.5. Влияние ликопада, иммуноглобулина противоаллергического и комплексной терапии на показатели гуморального иммунитета у детей с легкой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями.

а – до начала лечения; б – после лечения ликопадом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.

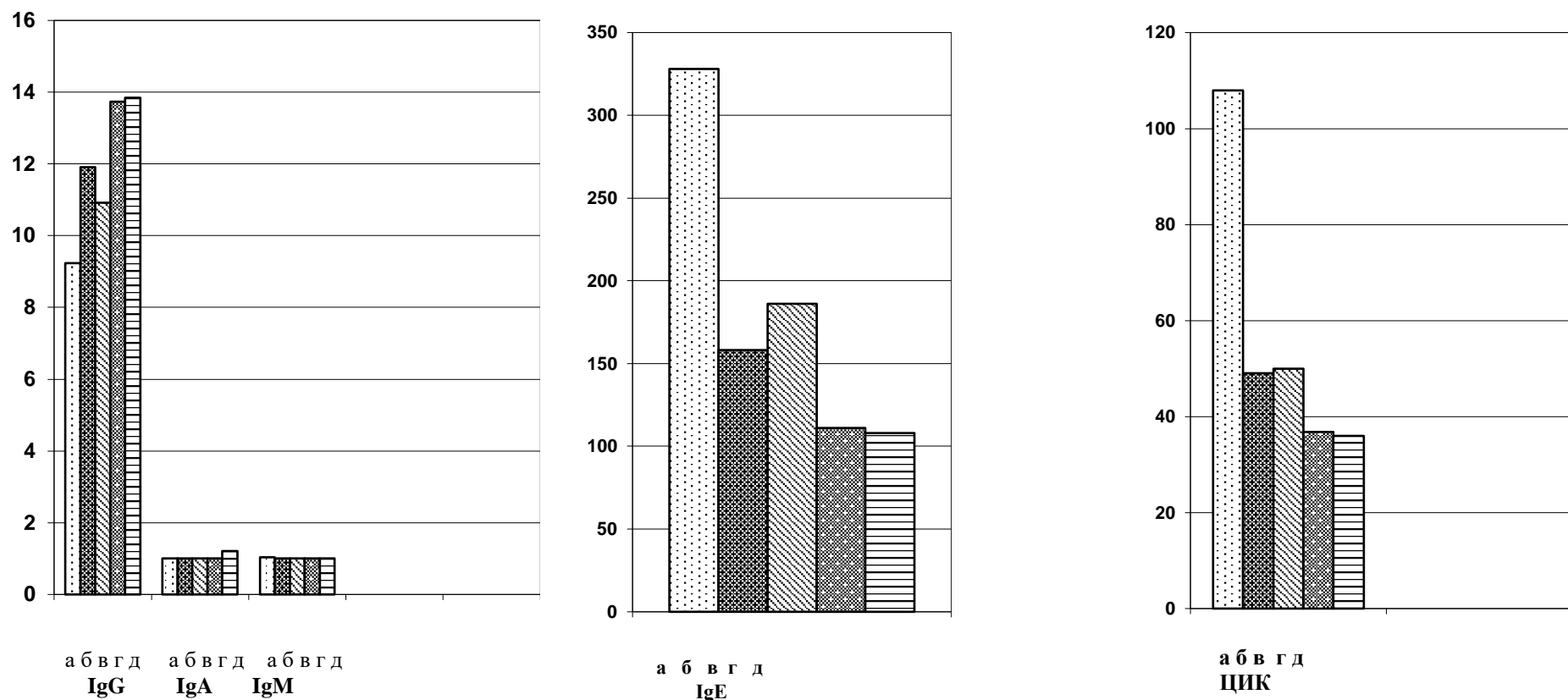


Рис. 5.6. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексной терапии на показатели гуморального иммунитета у детей со среднетяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями.

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.

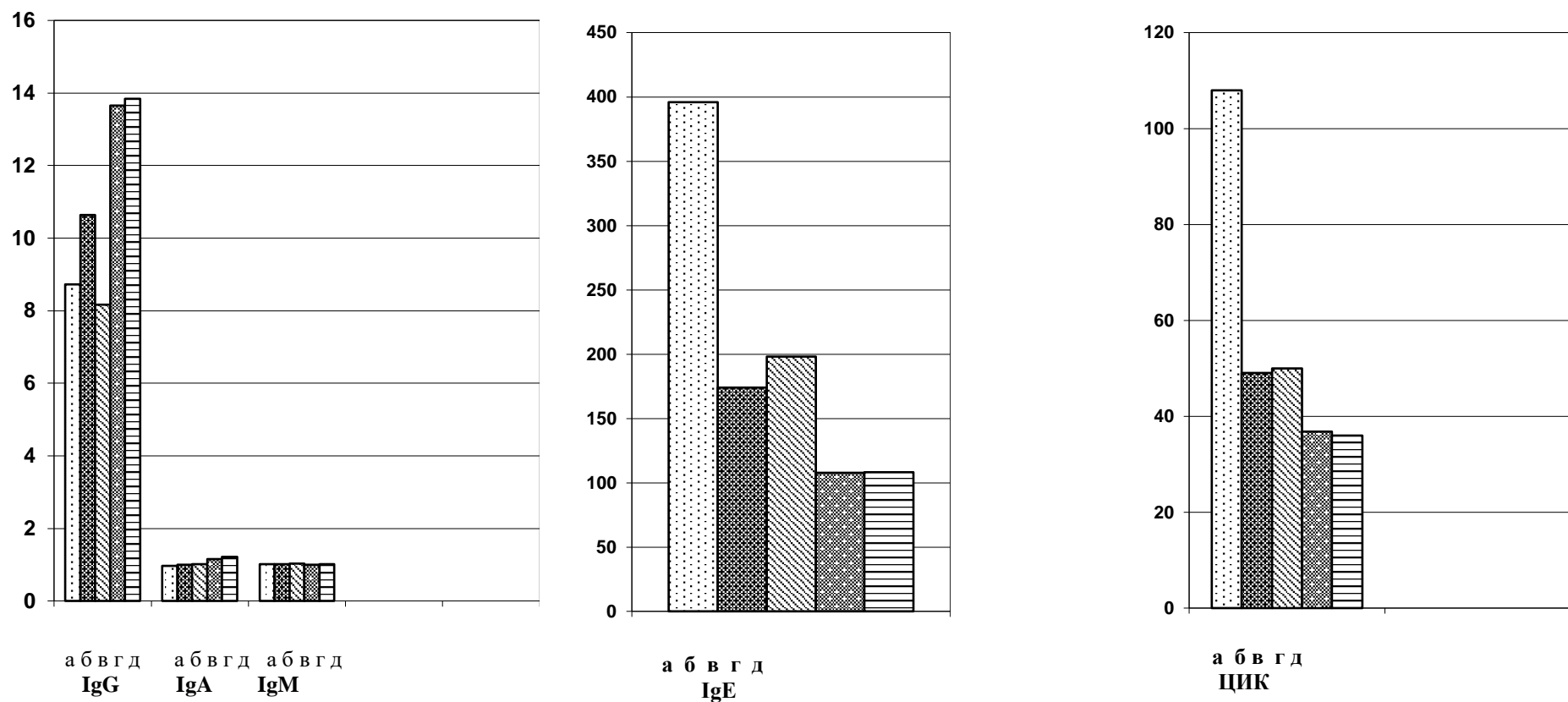


Рис. 5.7. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексной терапии на показатели гуморального иммунитета у детей с тяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями.

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.

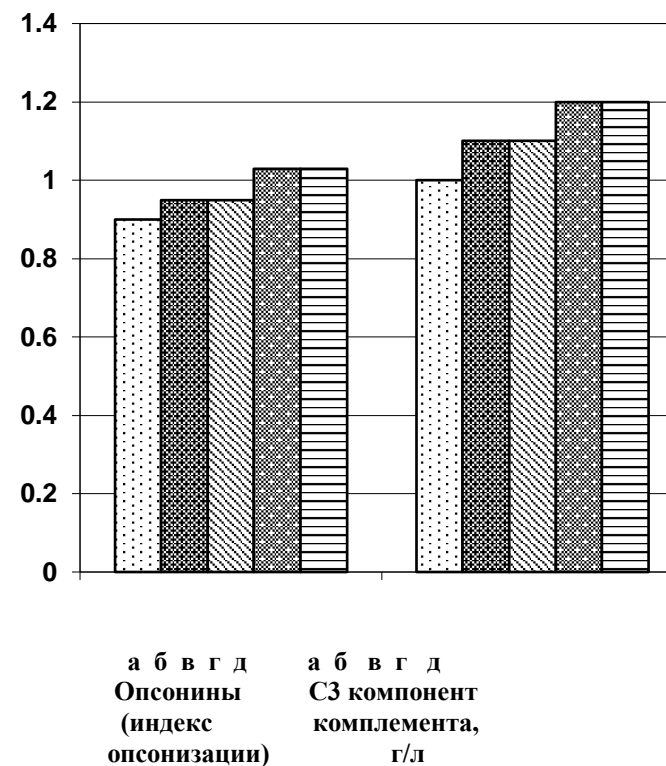
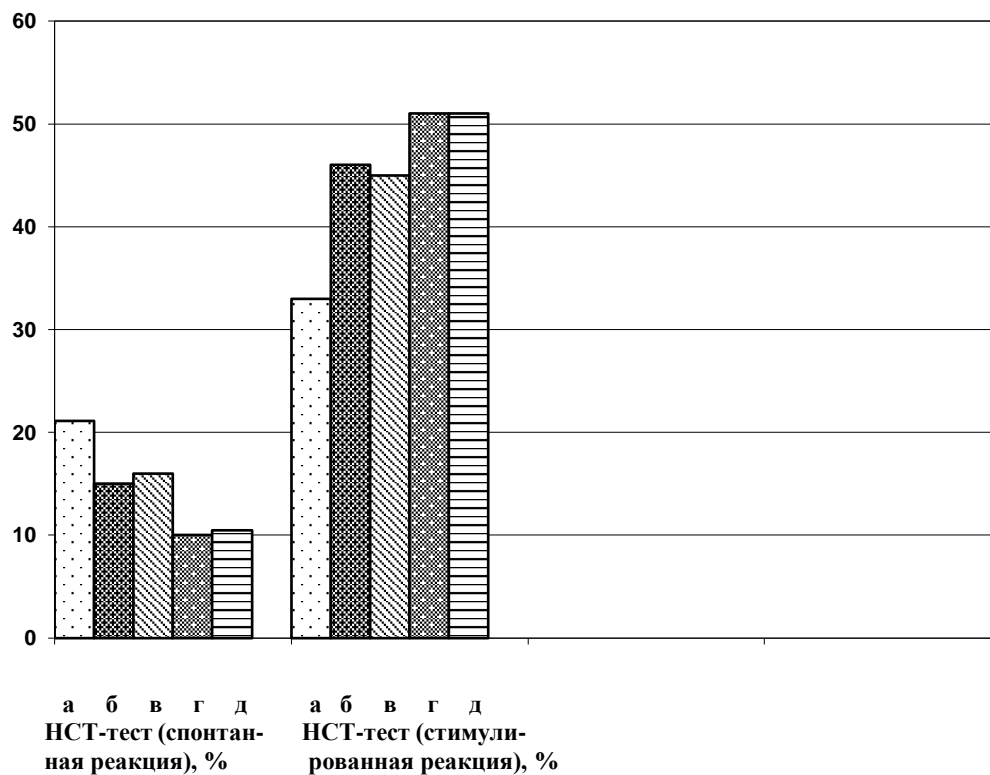


Рис. 5.8. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексного лечения на систему фагоцитоза и комплемента у детей с легкой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями.

а — до начала лечения; б — после лечения ликопидом; в — после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г — после комплексного лечения; д — здоровые дети.

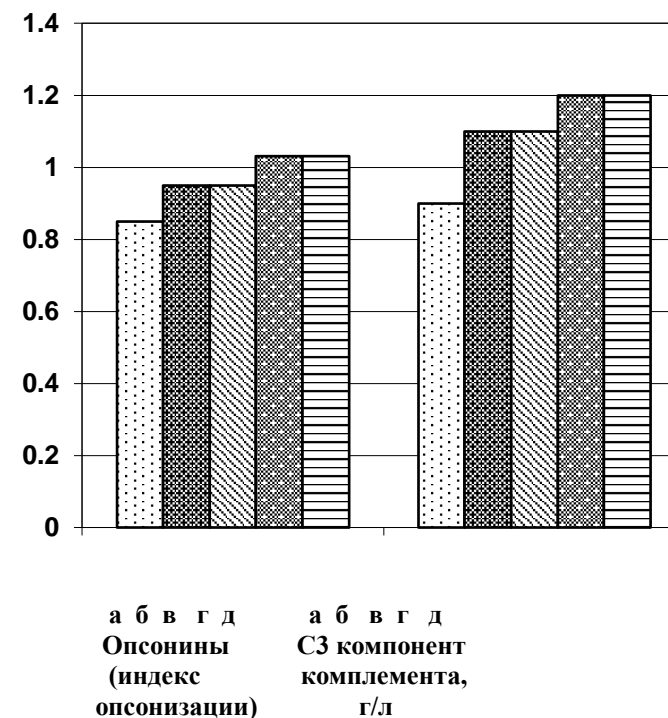
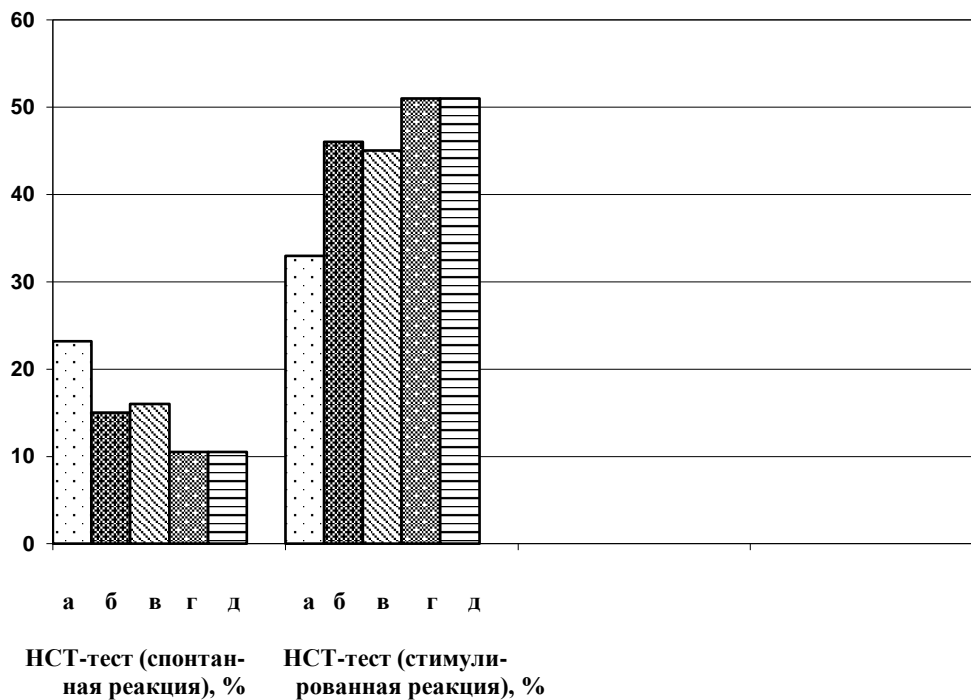


Рис. 5.9. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексного лечения на систему фагоцитоза и комплемента у детей со среднетяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями.

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.

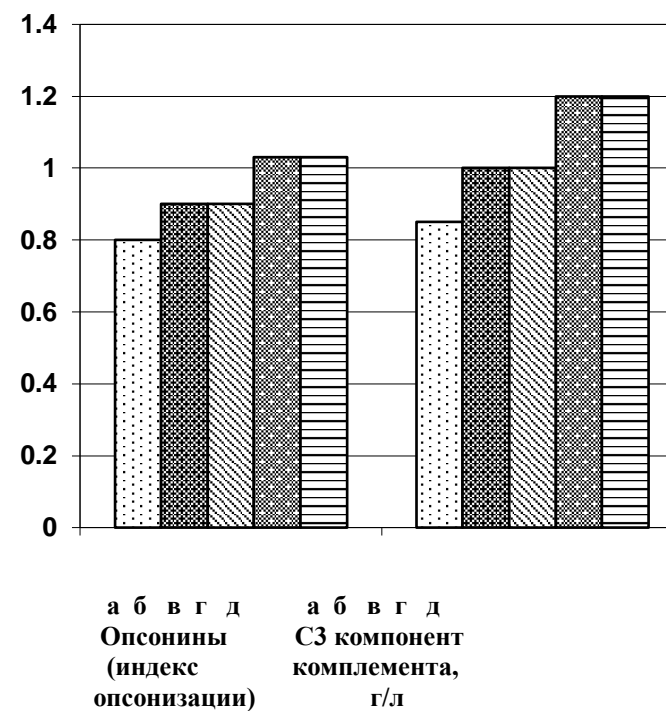
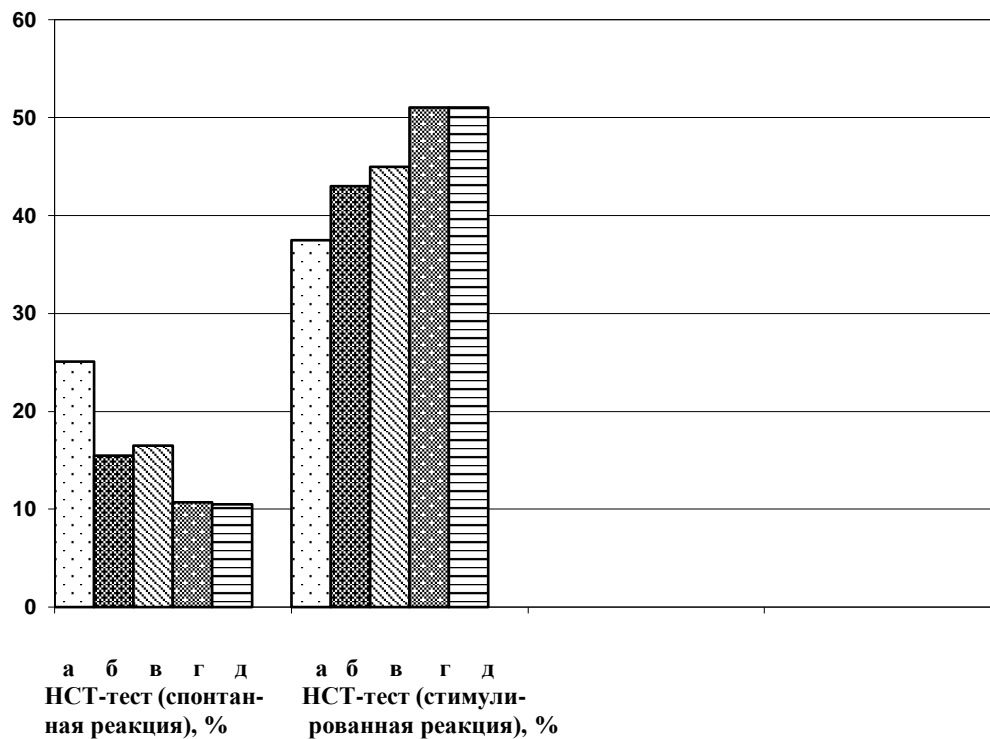


Рис. 5.10. Влияние ликопида, иммуноглобулина противоаллергического и комплексного лечения на систему фагоцитоза и комплемента у детей с тяжелой формой рецидивирующего герпетического стоматита с аллергическими заболеваниями.

а – до начала лечения; б – после лечения ликопидом; в – после лечения иммуноглобулином противоаллергическим; г – после комплексного лечения; д – здоровые дети.



