

4. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов / Пинегин Б. В., Ярилин А. А., Сиимонова А. В. и др. — М., 2001.
5. Стаханов В. А., Пинегин Б. В., Медуницына Н. Д., Аршинова С. С. Клиническая эффективность полиоксидония у больных инфильтративным туберкулезом легких // Мате-

риалы юбилейной сессии ЦНИИ туберкулеза. — М., 2001. — С. 228—229.

6. Хоменко А. Г. (ред.) Туберкулез. — М., 1996.

7. Шестерина М. В. Изменение бронхов при туберкулезе легких. — М., 1976. — С. 103—105.

Поступила 14.04.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.276.2/.4.03:616.31-002-022:578.825.11].036.8

О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Н. В. Разживина

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

ЦНИИ стоматологии, ГНЦИ иммунологии, Москва

Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости применения при лечении рецидивирующего герпетического стоматита препаратов не только с противогерпетической активностью, но и иммунокорректирующего действия, таких как полиоксидоний, обладающий антиоксидантной активностью и усиливающий действие противовирусных препаратов.

The findings let us to conclude that during the treatment of relapsing herpetic stomatitis it is necessary to use preparations not only with anti-herpetic activity but also with immunocorrecting efficiency. Such preparation is Polyxidonium having antioxidant activity and increasing effect of anti-virus preparations.

Рецидивирующий герпетический стоматит (РГС) — одно из самых распространенных вирусных заболеваний человека, характеризующееся выраженной воспалительной реакцией тканей, рецидивирующим течением и устойчивостью к различным терапевтическим мероприятиям.

Известно, что у 90% людей первичное инфицирование вирусом простого герпеса (ВПГ) протекает в виде ОРЗ без поражения кожных покровов и слизистых. После первичного инфицирования вирус длительно сохраняется в эпителиальных клетках в виде латентной инфекции, а свидетельством асимптомного инфицирования являются специфические вируснейтрализующие и комплементсвязывающие антитела [14, 15].

Первичное инфицирование ВПГ происходит в детском возрасте (от 6 мес до 3 лет), после чего вирус остается в организме в латентном состоянии. ВПГ может перейти в активное состояние и вызвать поражение слизистой оболочки рта под влиянием провоцирующих факторов, снижающих иммунологическую активность организма (обострение соматической патологии, стрессовые ситуации, переохлаждение, аллергические реакции и др.) [3, 8].

Как и все инфекционные заболевания, герпетическая инфекция имеет несколько периодов: инкубационный, продромальный, период развития болезни, угасания и клинического выздоровления.

Тяжесть заболевания характеризуется в зависимости от выраженности проявлений на слизистой оболочке рта и симптомов общей интоксикации.

Одной из современных и научно доказанных теорий является иммунологическая концепция патогенеза, основанная на возникновении и развитии иммунологического конфликта с реализацией на слизистой оболочке рта.

В ходе нашей работы было проведено исследование компонентов иммунной системы — фагоци-

тоза, гуморального и клеточного иммунитета — у больных РГС с различной степенью тяжести.

*Материалы и методы.* Под наблюдением находились 60 человек, страдающих РГС (25 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет, продолжительность заболевания варьировала от 6 мес до 10 лет. С легкой степенью тяжести было 15 человек, со средней степенью — 25, с тяжелой — 20. Контрольная группа составила 15 пациентов. У всех больных исследовали иммунный статус по методологии, принятой в ГНЦ — Институте иммунологии.

Наиболее подробно все методические подходы описаны Р. М. Хаитовым и соавт. [9].

Материалом для исследования явилась периферическая кровь, взятая из кубитальной вены в сухую пробирку для получения сыворотки и в пробирку с гепарином (25 ЕД) для получения клеток.

Фагоцитоз у больных РГС изучали путем оценки интенсивности поглощения фагоцитами *Staphylococcus aureus* и путем оценки образования фагоцитами активных форм кислорода.

Интенсивность поглощения оценивали с помощью проточной лазерной цитометрии с применением *Staphylococcus aureus*, штамм Cowan I (ГИСК им. Л. А. Тарасевича), меченных зеленым флюорохромом — флюоросцеин изотиоционатом. Анализ образцов проводили на проточном цитометре FACSCalibur фирмы "Becton Dickinson" с использованием программы CELL Quest.

Образование активных форм кислорода устанавливали путем измерения спонтанной и индуцированной хемилюминесценции.

Важную роль для диагностики стадии герпетической инфекции имеет определение противовирусных антител классов иммуноглобулинов G и M (IgG и IgM). Обнаружение антител класса IgG и IgM является признаком первичного инфицирования или обострения латентно протекающей инфекции [4, 12, 13].

Определение IgG и IgM в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью диагностической иммуноферментной системы "ВектоВПГ—стрип", предназначенной для определения титра положительных сывороток.

Гуморальный иммунитет оценивали путем определения в сыворотке крови больных РГС 3 основных классов иммуноглобулинов — IgG, IgM, IgA — методом радиальной иммунодиффузии по Манчини и соавт. (1965) и применением диагностических моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека (ИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи). IgE, минорный класс иммуноглобулинов, определяли с помощью двухцентрового иммуноферментного метода, основанного на применении моноклональных антител к различным эпитопам IgE ("Farmacia").

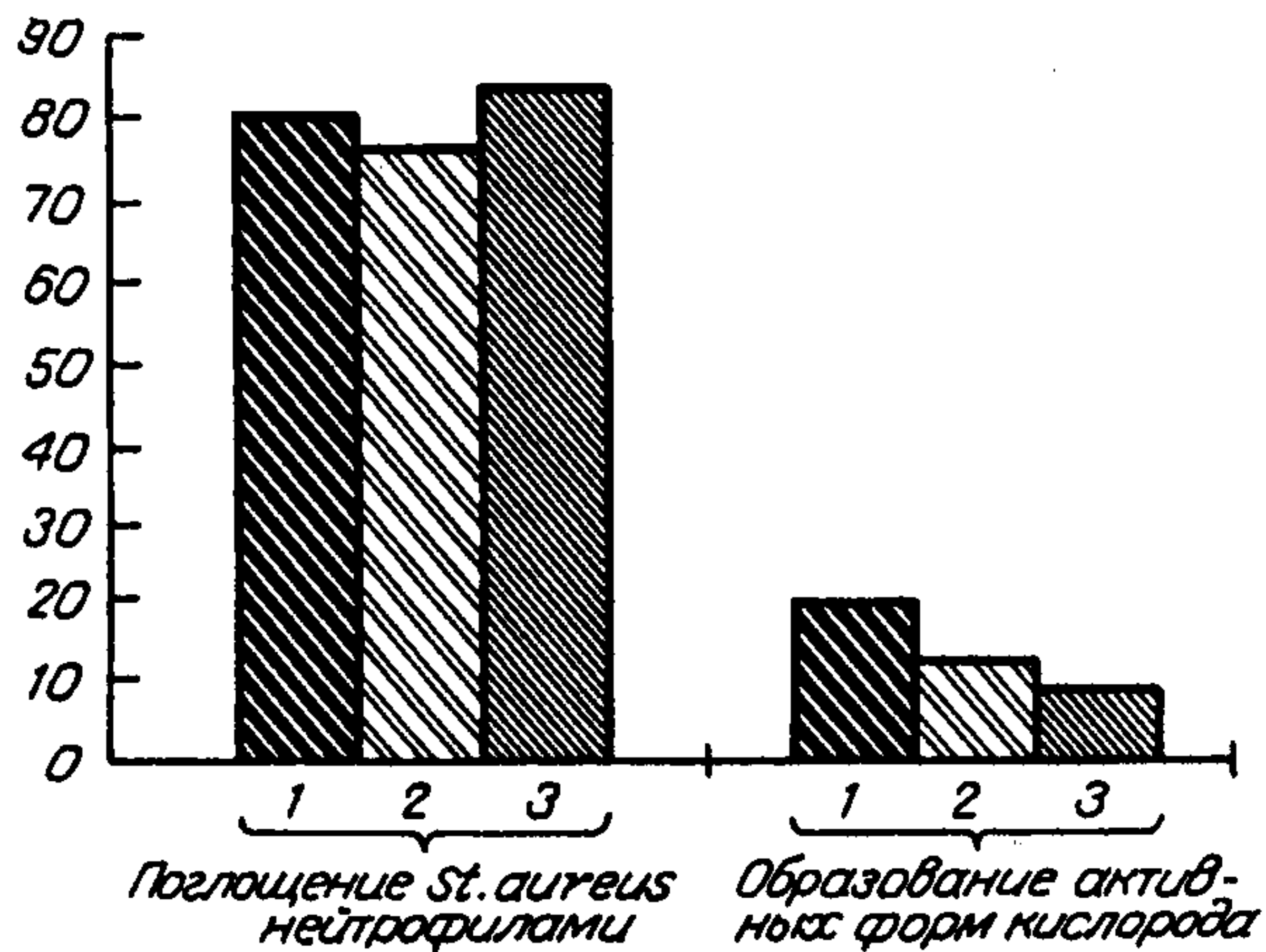


Рис. 1. Изменение показателей фагоцитоза у больных РГС. Здесь и на рис. 2, 3: I — норма; II — до лечения; III — после лечения.

Клеточный иммунитет оценивали по популяционному и субпопуляционному составу лимфоцитов периферической крови больных РГС и их функциональной активности в пролиферативном тесте. Учет результатов проводили на проточном цитометре FACSCalibur ("Becton Dickinson") по программе "Simulset".

**Результаты и обсуждение.** Согласно существующим классификациям, основывающимся на клинко-морфологических признаках [1, 2, 7], РГС подразделяется на 3 степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую [3, 11, 16]. Все больные соответственно клиническим проявлениям были разделены на соответствующие группы.

При легкой степени тяжести общее состояние больных характеризовалось отсутствием признаков интоксикации. При осмотре слизистой оболочки рта отмечалась незначительная гиперемия, на фоне которой имелись герпетические высыпания с серозным содержимым: на слизистой оболочке десневого края, губ, кончике языка имелись единичные мелкоточечные эрозии полигональной формы, покрытые фибринозным налетом, незначительно болезненные при пальпации.

При средней степени тяжести больные отмечали недомогание, слабость, незначительное повышение температуры тела (до 37,5°C). Клиническая картина на слизистой оболочке рта характеризовалась разлитой гиперемией, на фоне которой имелись полигональной формы эрозии, иногда сливающиеся между собой, болезненные при пальпации. Чаще патологические элементы локализовались на боковых поверхностях языка, дне полости рта, слизистой оболочке твердого неба.

При тяжелой степени тяжести наблюдались выраженные симптомы интоксикации (повышение температуры тела до 39°C, головная, мышечные и суставные боли, регионарный лимфаденит, отсутствие аппетита, невозможность приема пищи, боли при открывании рта). Клиническая картина: на слизистой оболочке твердого и мягкого неба, щек, губ, дорсальной и внутренней поверхностях языка, дне полости рта, в преддверии полости рта, а также на слизистой оболочке задней стенки глотки, небных дужек и ретромолярной области на резко гиперемизированном фоне имелись множественные болезненные эрозии полигональной формы, сли-

вающиеся и образующие обширные эрозивные поверхности, что затрудняло открывание рта.

При изучении фагоцитоза было установлено, что поглощение *Staphylococcus aureus* нейтрофилами периферической крови больных РГС практически не нарушено: оно примерно одинаково при всех степенях тяжести РГС.

При изучении функциональной активности фагоцитов отмечена тенденция к усилению образования активных форм кислорода (рис. 1). Особенно это выражено при РГС средней и тяжелой степени тяжести, что коррелирует с тяжестью патологического процесса на слизистой оболочке рта. Образование активных форм кислорода может иметь не только положительный эффект в плане усиления киллинга бактерий, поглощенных фагоцитами, но и отрицательный: активные формы кислорода, образующиеся нейтрофилами и макрофагами, могут оказывать разрушающее действие на соседние клетки ткани. Усиление образования активных форм кислорода фагоцитами всегда является отражением остроты воспалительного процесса, что характерно для РГС средней и тяжелой степени тяжести.

При изучении гуморального иммунитета (рис. 2) у больных РГС при всех формах обнаружено повышение уровня IgG, IgM, которое отражает поликлональную активацию В-системы иммунитета и является результатом острого или хронического процесса, обусловленного вирусной инфекцией. При РГС средней и тяжелой степени тяжести наблюдается отчетливая тенденция к повышению уровня IgE, что частично может говорить об аллергии [14, 15] и нарушении противовирусной защиты организма. Снижение уровня IgA при РГС в зависимости от степени тяжести также может свидетельствовать о снижении противовирусной активности макроорганизма.

При определении уровня иммуноглобулинов в слюне (рис. 3) установлено, что уровень IgA и секреторного IgA (sIgA) был снижен незначительно, что говорит о снижении защиты местного иммунитета. Повышение содержания иммуноглобулинов G и M следует рассматривать при РГС как результат острого воспалительного процесса.

При определении с помощью ИФА установлено, что уровни интерферонов альфа и гамма (ИНФ —  $\alpha$  и  $\gamma$ ) в супернатантах мононуклеаров периферической крови понижаются в зависимости от степени

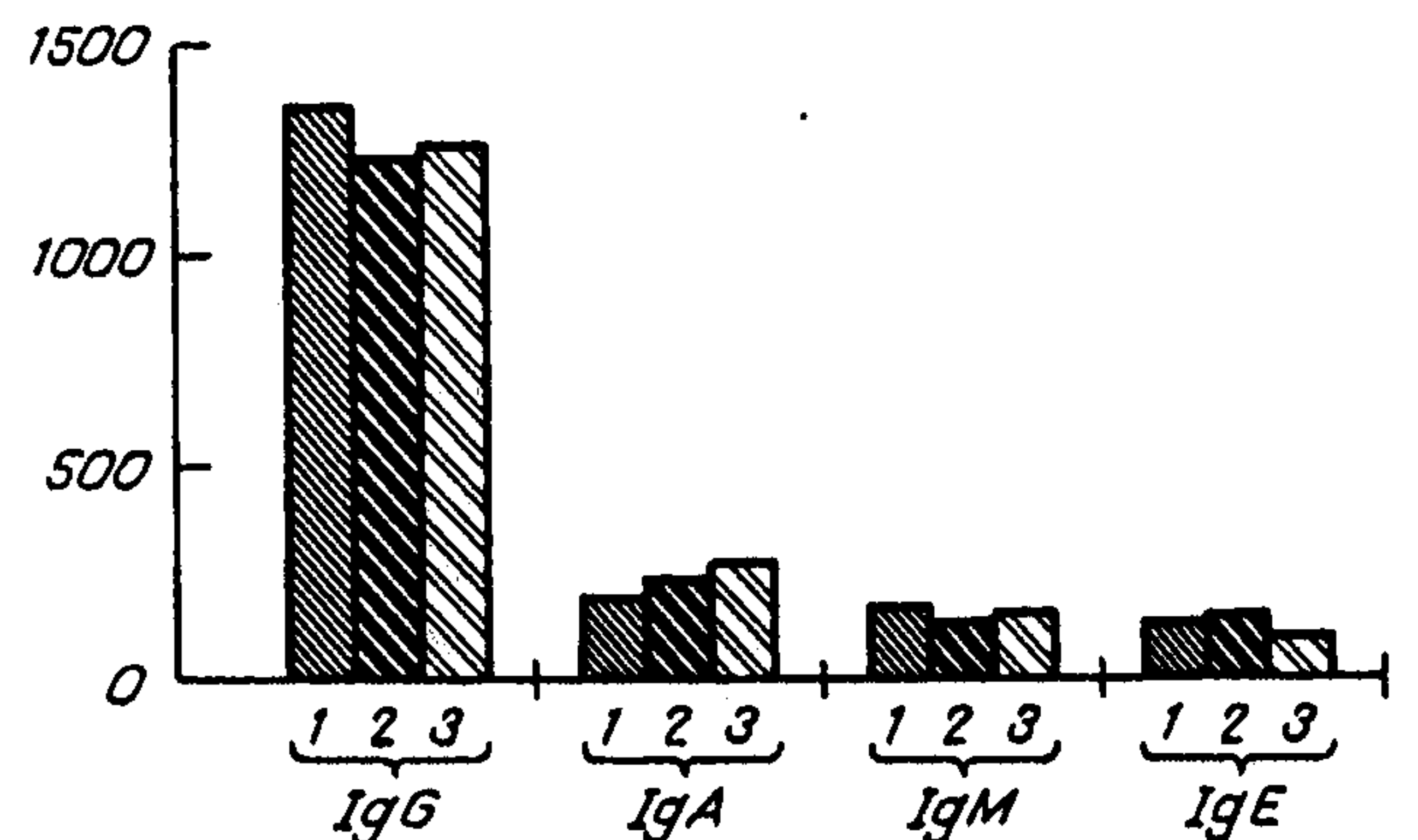


Рис. 2. Изменение уровня иммуноглобулинов у больных РГС.

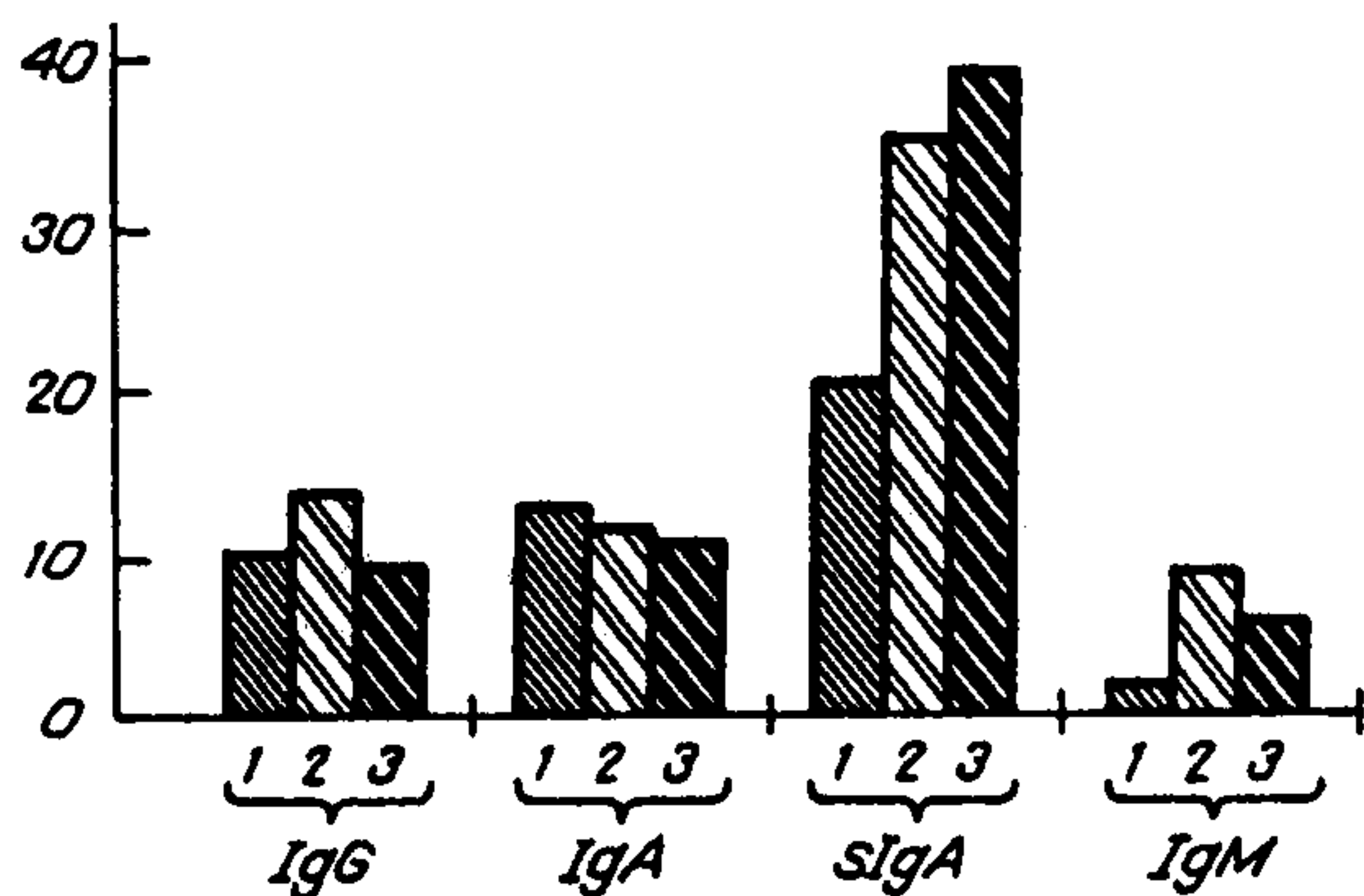


Рис. 3. Изменение уровня иммуноглобулинов в слюне у больных РГС.

тяжести процесса, что позволяет говорить о нарушении противовирусной защиты организма (рис. 4).

При изучении клеточного иммунитета было установлено, что при всех степенях тяжести РГС наблюдалась отчетливая тенденция к повышению уровня CD8<sup>+</sup>-клеток, являющихся цитотоксическими лимфоцитами и выполняющих важную роль по элиминации из организма чужеродных клеток (вирус-инфицированных, опухолевых и т. д.; рис. 5). Уровень CD8<sup>+</sup> часто коррелировал с выраженностью клинических проявлений герпетической инфекции.

Наибольшее содержание цитотоксических лимфоцитов обнаруживается при тяжелой степени РГС, которая характеризуется резко выраженной воспалительной реакцией.

Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что при РГС наблюдаются изменения фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета, обусловленные инфекционным процессом, в этиопатогенезе которого важная роль принадлежит ВПГ.

Учитывая все вышесказанное, при лечении больных, страдающих РГС, был применен препарат лейкинферон в сочетании с новым отечественным иммунокорректором полиоксидонием.

Лейкинферон представляет собой препарат человеческого интерферона и других цитокинов, синтезированных лейкоцитами из крови клинически здоровых доноров, проверенных на отсутствие инфекций (ВИЧ, гепатит, сифилис). Препарат обладает выраженной противовирусной активностью и иммуномодулирующим действием.

Полиоксидоний представляет собой полимерное соединение, полученное путем химического

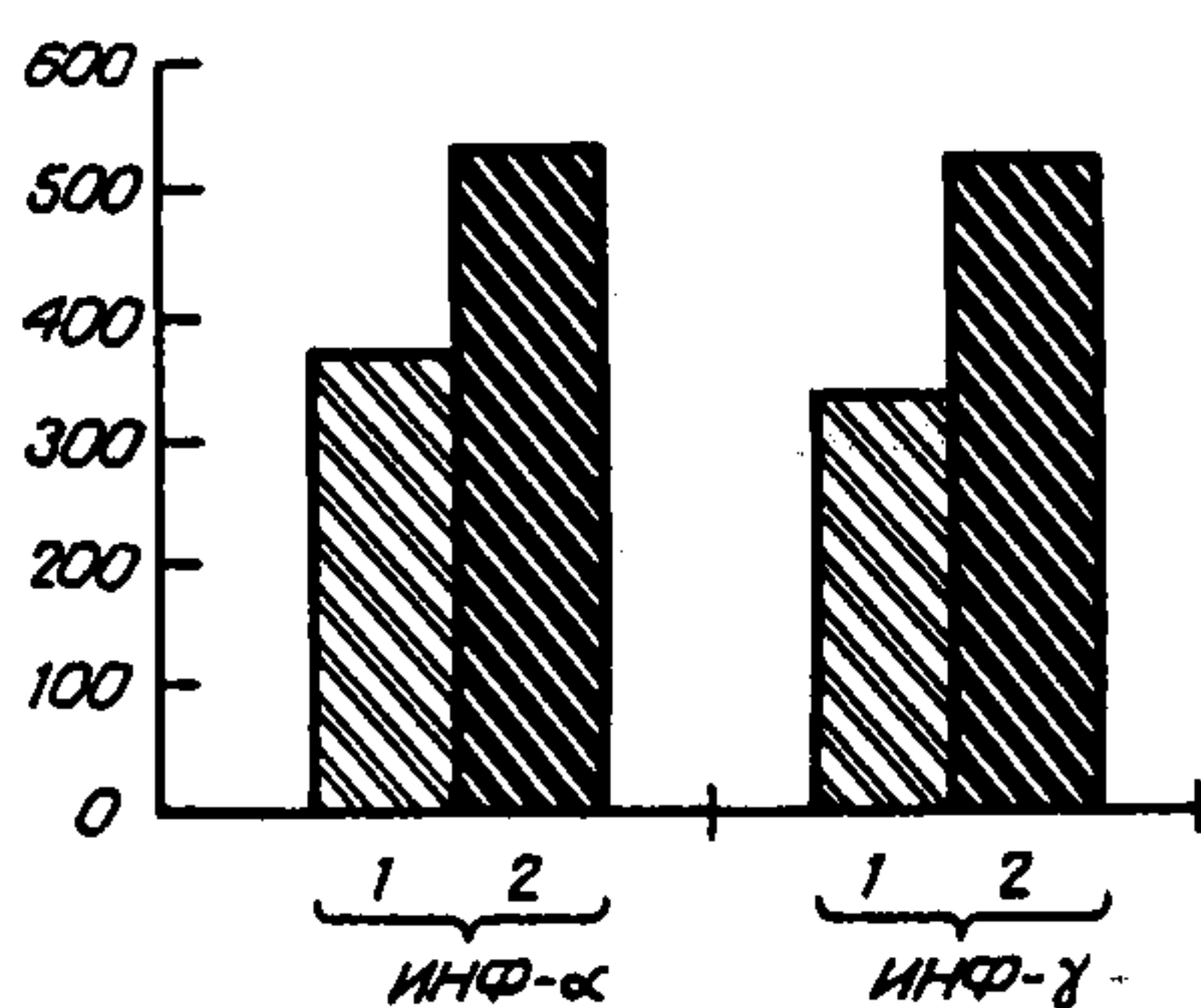


Рис. 4. Изменение уровня интерферонов α и γ у больных РГС.

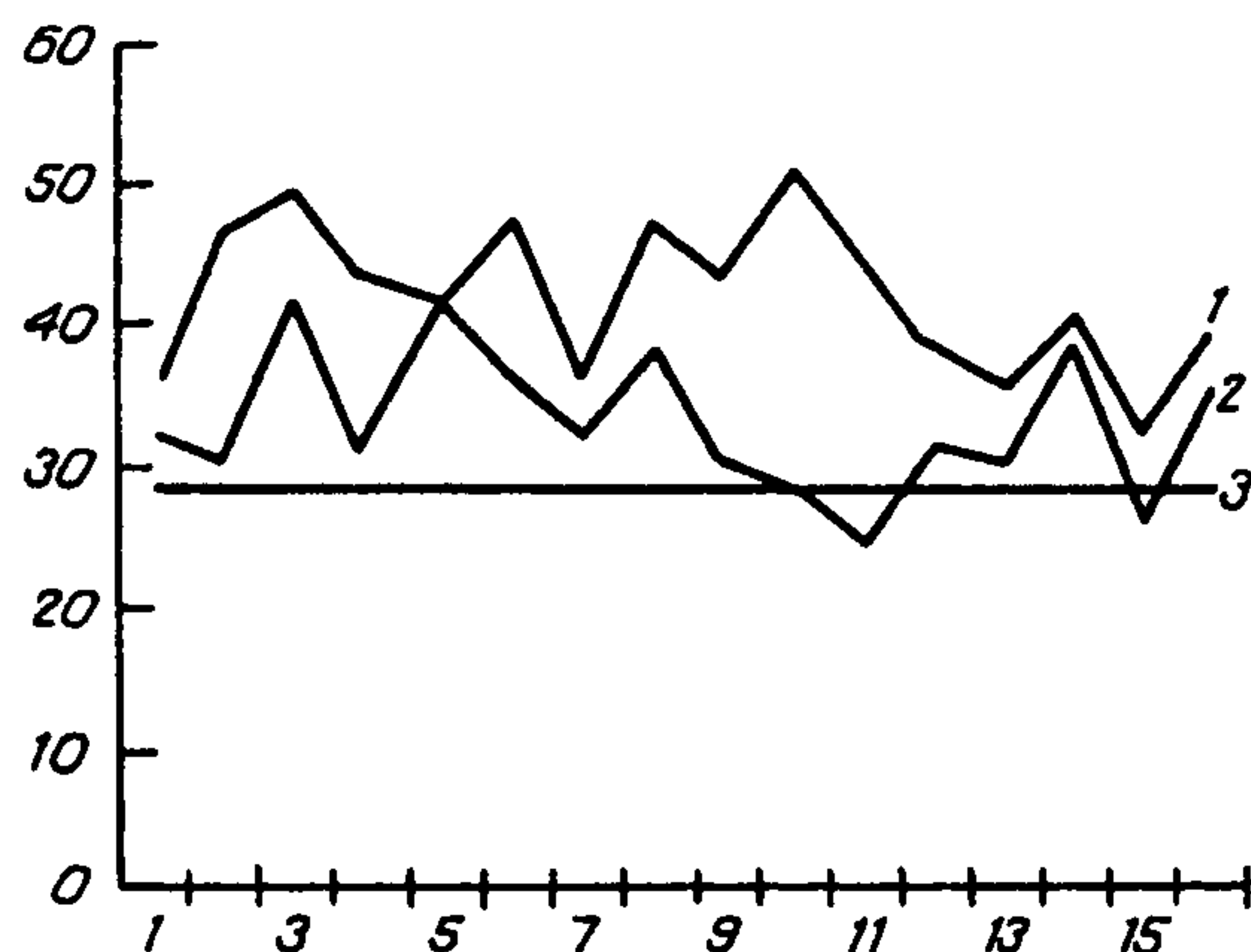


Рис. 5. Уровень CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных РГС.

синтеза — сополимер N-окиси 1,4 этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиний бромида. В исследовании использовались:

- полиоксидоний таблетки 12 мг;
- полиоксидоний для инъекций 6 мг.

Учитывая, что полиоксидоний оказывает иммуностимулирующее, дезинтоксикационное и иммунокорректирующее действие, непосредственно активизирует фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, стимулирует антителообразование, пролонгирует действие противовирусных и других препаратов, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию различных веществ (в том числе и лекарственных препаратов), снижая их токсичность, препарат назначали больным с выраженной воспалительной реакцией во рту и общими явлениями интоксикации [5, 6, 10].

Пациентам назначали эти два препарата по разработанной схеме.

При легкой степени тяжести РГС полиоксидоний назначали по 12 мг 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 10 дней, лейкинферон назначали по 2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней.

При средней степени тяжести РГС полиоксидоний назначали по 12 мг 3 раза в день за 30 мин до еды в течение 10 дней, лейкинферон назначали по 2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней.

При тяжелой степени тяжести РГС полиоксидоний назначали по 6 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней, лейкинферон назначали по 2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 10—20 дней.

При анализе клинической картины у больных РГС было установлено значительное улучшение: резко уменьшался болевой синдром, на 3—4-й день больные могли принимать пищу, становились более активными.

При легкой степени тяжести РГС на 4—5-й день эрозии полностью эпителизировались, слизистая оболочка рта была обычного цвета, умеренно увлажнена.

На 8—10-й день при средней степени тяжести РГС гиперемия слизистой оболочки полностью купировалась, эрозии эпителизировались.

При тяжелой степени тяжести РГС на 10—12-й день эрозии сокращались в размерах, воспалительный процесс прошел, симптомы интоксикации исчезли.

## Результаты лечения больных РГС с применением лейкоинферона в сочетании с полиоксидонием

Клиническая характеристика	Степень тяжести РГС		
	легкая	средняя	тяжелая
Срок ремиссии, мес	11—12	10—11	9—10
Эпителизация эрозий, дни	4—5	8—10	13—14
Уменьшение или полное исчезновение болей в полости рта и дискомфорта, дни	2—3	2—3	3—4
Нормализация общего состояния больных, дни	—	5—7	8—10

Длительность стадии ремиссии достигала 9—12 мес, что считается хорошим результатом лечения РГС (см. таблицу).

Фагоцитоз: под влиянием данных препаратов происходило значимое нарастание способности нейтрофилов поглощать *Staphylococcus aureus* [6]. Также происходило значимое снижение спонтанного образования активных форм кислорода, что следует рассматривать как результат снижения воспалительного процесса.

Гуморальный иммунитет: отмечается нормализация В-клеточного иммунитета, что выражалось в снижении в сыворотке крови уровня IgG, M, E и повышении уровня IgA.

Также наблюдалось повышение концентрации sIgA и снижение содержания IgG и IgM в слюне, что позволяет говорить об уменьшении воспалительного процесса в результате антиоксидантной и противовоспалительной активности полиоксидония.

Клеточный иммунитет: под воздействием препаратов происходила нормализация функциональной активности лимфоцитов, проявляющаяся снижением пролиферации, индуцированной ФГА; наблюдалось значимое повышение уровня ИНФ- $\gamma$  и уменьшение количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), что позволяет говорить о купировании воспалительного процесса.

Клиническая картина полностью коррелировала с иммунологическими изменениями, происхо-

дящими под влиянием лечения лейкоинфероном и полиоксидонием.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И. Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение. — М., 1994.
2. Боровский Е. В., Машкиллейсон А. Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. — М., 1984.
3. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция. — Н. Новгород, 2001.
4. Нестеренко В. Г., Бехало В. А., Ловенецкий А. Н. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека: Руководство для врачей. — М., 1998.
5. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Некрасов А. В. и др. Полиоксидоний — препарат нового поколения с известной структурой и механизмом действия // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 24—28.
6. Пинегин Б. В., Некрасов А. В., Хаитов Р. М. Механизм действия и клинические аспекты применения иммуномодулятора полиоксидония // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: 4-й Конгресс Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ): Сборник трудов. — Т. 1. — С. 334—348.
7. Рыбаков А. И., Банченко Г. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта. — М., 1978.
8. Страхова С. Ю. Новые лекарственные препараты в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
9. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И. Экологическая иммунология. — М., 1995.
10. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. — 2000. — № 5. — С. 4—7.
11. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients // Oral Surg. — 1998. — Vol. 86. — P. 432—437.
12. Greenberg M. S. Herpesvirus infections // Dent. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 40, N 2. — P. 359—368.
13. Mahony J. B., Schachter J., Chernesky M. A. Detection of antichlamydial immunoglobulin G and M antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay // J. Clin. Microbiol. — 1983. — Vol. 18, N 2. — P. 270—275.
14. Schott D. A., Coulter W. A., Lamey P. J. Oral shedding of herpes simplex virus type I: a review // J. Oral Pathol. Med. — 1997. — Vol. 26, N 10. — P. 441—447.
15. Sehuller D., Spessert Ch., Faser V. J. Herpes simplex virus from respiratory tract secretions: Epidemiology, clinical characteristics and outcome in immunocompromised and noncompromised hosts // Am. J. Med. — 1993. — Vol. 94, N 1. — P. 29—33.

Поступила 14.04.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.276.2/4.03:616.921.5-084-053.2

А. А. Михайленко, О. С. Макаренко, О. А. Самошин, Р. И. Сизякова

## ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ОРЗ С ПОМОЩЬЮ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ

Тверская медицинская академия

Полученные нами результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Сублингвальный прием препарата полиоксидония возможен с профилактической целью у детей, поскольку практически не дает побочных эффектов.
2. Основной точкой приложения препарата полиоксидония в профилактике заболеваемости у детей являются острые респираторные заболевания (ОРЗ) и грипп.
3. Применение полиоксидония 2 раза в сутки в течение 10 дней дает более значимый профилактический эффект, чем применение такового 1 раз в сутки в течение 10 дней.

The study results have helped to come to following conclusion:

- \* Sublingual taking of Polyoxidonium is possible for children with prophylactic aim as it practically has not side effects
- \* Acute respiratory diseases and influenza are the main things in children's prophylaxis case rate
- \* The use of Polyoxidonium two times day and night during 10 days makes more significant effect than its using one time day and night during the same period