

На правах рукописи

**Дегтяренко Елена Васильевна**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ  
ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО  
ВОЗРАСТА С УЧЕТОМ ЦИТОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО  
СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА**

14.01.14 – стоматология

**А в т о р е ф е р а т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», МЗ ДНР

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор  
**Чижевский Иван Владимирович**  
доктор медицинских наук, доцент  
**Дубовая Анна Валериевна**

Официальные оппоненты: **Гонтарев Сергей Николаевич**  
Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской стоматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Белгород  
**Колесник Камила Александровна**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО "КФУ имени В. И. Вернадского" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Симферополь

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», МЗ ЛНР, г. Луганск

Защита состоится «24» июня 2021 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 01.026.06 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича,16, морфологический корпус, электронный зал библиотеки на базе ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Тел. факс: (062) 277-14-54, e-mail: spec-sovet-01-026-06@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича,16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 01.026.06

Коценко Ю. И.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Всемирная организация здравоохранения относит герпесвирусные инфекции (ГВИ) к числу наиболее распространенных инфекций человека (Зыков И.Е. и соавт., 2019; Заркумова А. Е., 2017.; Исаков В.А. и соавт., 2013; Warren T., 2010). Весьма актуальна проблема герпетической инфекции в практике детского врача-стоматолога, так как среди заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) у детей острый герпетический стоматит (ОГС) занимает первое место (Хоменко Л. А., 2011; Pinkham J. R. et al., 2005).

Существуют лишь единичные исследования, посвященные эпидемиологии герпетических стоматитов (ГС) у детей (Попова Е. И. и соавт., 2012; Гевкалюк Н. А., 2011; Белоусова Л. Г., 2003; Савичук Н. О., 1998). Изучение заболеваемости и особенностей клинического течения герпетического стоматита является необходимой мерой для планирования стоматологической помощи и повышения качества диагностики.

Актуальность исследований, посвященных герпетическому стоматиту, обусловлена еще и тем, что местом проявления первичной ГВИ чаще всего является СОПР и инфицирование, в большинстве случаев, происходит в раннем детском возрасте (Казмирчук В. Е. и соавт., 2009; Марданлы С. Г. и соавт., 2011).

В настоящее время главенствующую роль в верификации диагноза играют методы ДНК-диагностики (Попова Е. И., 2012; Марданлы С. Г. и соавт., 2011; Мозговая Е. Н., 2010; Kessler H. H. et al., 2000; Schmutzhard J. et al., 2004). Применяются также серологические методы, которые позволяют оценить характер и напряженность специфического противогерпетического гуморального иммунитета (Марданлы С. Г. и соавт., 2011; Мозговая Е. Н., 2010). Вышеуказанные методы дорогостоящие, сложные, требуют специального оборудования. Поэтому особую актуальность приобретает разработка и внедрение в практику врача-стоматолога таких диагностических подходов, которые позволяли бы осуществлять диагностику ГС быстро, малоинвазивно, предоставляя при этом комплексную информацию о протекающем в полости рта процессе и проводить оценку эффективности лечения.

На сегодняшний день существует большое количество препаратов для лечения ГВИ (Исаков В. А. и соавт., 2013; Шарахова Е. В., 2016; Meanwell N. A. et al., 2005). При планировании лечебных мероприятий необходимо учитывать возрастные особенности течения ОГС у детей. Также следует учитывать то, что большинство современных препаратов для лечения ГВИ (например, пенцикловир, докозанол) имеют существенные возрастные ограничения из-за наличия нежелательных лекарственных реакций и широкого спектра противопоказаний и не могут быть использованы у детей (Шарахова Е.В. и соавт., 2016). Поэтому особый интерес представляет поиск и внедрение лекарственных средств, которые оказывали бы положительное влияние на иммунологическое состояние полости рта и обладали бы

одновременно обезболивающими, противовирусными, противовоспалительными, ранозаживляющими свойствами, не оказывали токсического действия, что особенно актуально для детей раннего возраста.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Имеющиеся в литературе данные об эпидемиологии ГС у детей немногочисленны. Попова Е. И. и соавторы исследовали вопросы эпидемиологии герпетических поражений у детей г. Винницы и Винницкой области, Ищейкин К. Е. и соавторы – у детей г. Полтавы, Гевкалюк Н. А. – у детей г. Ивано-Франковска, Белоусова Л. Г. – у детей г. Самары.

За последние годы различными авторами освещены клинические особенности течения острого и рецидивирующего герпетического стоматита в зависимости от степени тяжести, проявления атипичных форм герпетических поражений. Изучены особенности течения этого заболевания у детей с различной соматической патологией: с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта, с осложненным аллергологическим анамнезом и др. (Кузнецова О. Ю., 2017; Гараев З. И. и соавт., 2009; Забышный А. А., 2012). В ряде публикаций внимание уделяется изучению особенностей клиники, диагностики и лечения микст-инфекций, когда вирус простого герпеса ассоциирован с грибами, другими герпесвирусами и микроорганизмами (Мозговая Е. Н., 2010; Редькин Ю. В., 2011; Савичук Н. О., 2001).

Для местной терапии герпетических поражений полости рта и челюстно-лицевой области внедряются различные противовирусные, иммуномодулирующие препараты, средства комплексного действия и растительного происхождения. Шпак С.В. с соавторами (2012) исследовали использование экстракта жидкого «Стоматофит А» в комплексном лечении ОГС у детей 3-4 лет. Эффективность таких противовирусных препаратов как пенцикловир, «Вратизолин», «Вирогель» при местном применении изучали ряд авторов (Крылова Т. Л., 2010; Таха Т., 2012; Hasler-Nguyen N. et al., 2009.). Активно исследовалось применение геля «Холисал» в комплексном лечении ОГС у детей (Страхова С. Ю., 2007; Хоружая Р. Е., 2010). Имеются данные о положительной роли «Имудона» при лечении ОГС (Елизарова В.М. и соавт., 2007; Савичук Н. О., 2012).

### **Связь работы с научными программами, планами, темами.**

Диссертационная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы кафедры стоматологии детского возраста ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» «Разработка и апробация новых методик лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у детей Донбасса» (№ государственной регистрации 0109U008706, шифр темы: УН 10.07.04), в которой Дегтяренко Е.В. является соисполнителем.

Тема диссертации и научный руководитель д.мед.н., проф. Чижевский И.В. утверждены на заседании Ученого Совета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «26» апреля 2013 г., протокол

№ 3. Научный руководитель д.мед.н., доц. Дубовая А.В. утверждена на заседании Ученого Совета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «9» декабря 2020 г., протокол № 6.

**Цель исследования:** повышение качества диагностики и эффективности лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста с учетом цитоиммунологического состояния полости рта.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать особенности эпидемиологии герпетических поражений полости рта у детей г. Донецка.
2. Изучить особенности клинического течения острого герпетического стоматита у детей г. Донецка.
3. Оптимизировать метод цитологической диагностики острого герпетического стоматита.
4. Оценить состояние местного иммунитета полости рта у детей раннего возраста, больных острым герпетическим стоматитом.
5. Разработать цитоиммунологически обоснованный способ лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста и оценить его эффективность.

**Объект исследования:** острый герпетический стоматит у детей.

**Предмет исследования:** эпидемиология герпетических стоматитов, особенности клинического течения ОГС у детей; цитоморфологические показатели СОПР у здоровых и больных ОГС детей раннего возраста до и после лечения; состояние местного иммунитета полости рта у здоровых и больных ОГС детей раннего возраста до и после лечения; эффективность разработанного способа местного лечения ОГС у детей раннего возраста с использованием препарата «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы».

**Научная новизна.**

Впервые проанализирована заболеваемость герпетическими стоматитами и установлены особенности эпидемиологии герпетических поражений полости рта у детей г. Донецка в зависимости от возраста, пола и времени года.

Впервые выявлены особенности клинических проявлений ОГС у детей разных возрастных групп, проживающих в г. Донецке.

Предложена оптимизация цитологического метода диагностики острого герпетического стоматита. Она заключается в заборе материала с двух участков пораженной СОПР: с эрозии (покровный тип слизистой) и с десны (жевательный тип) с последующим проведением регистрации и анализа данных двух цитограмм по предложенному оригинальному алгоритму. Алгоритм позволяет оценить качественный и количественный клеточный состав, количество и морфотипы микрофлоры, состояние местного иммунитета полости рта, обосновать лечебную тактику, оценить эффективность терапевтических мероприятий.

Разработан и апробирован способ лечения ОГС у детей раннего возраста с учетом цитологических и иммунологических показателей полости

рта. Клинически и лабораторно доказана эффективность предложенного способа лечения ОГС у детей раннего возраста с использованием раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы».

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Высокая заболеваемость герпетическими стоматитами детей и выявленные эпидемиологические особенности свидетельствуют о необходимости повышения эффективности планирования и осуществления лечебно-профилактических мероприятий.

Предложена оптимизация цитологической диагностики ОГС, которая позволяет комплексно оценить состояние полости рта у больных при ОГС, обосновать лечебную тактику и оценить ее эффективность. Этапность оценки цитологических данных, заложенная в предлагаемом алгоритме описания цитограмм, вносит определенный порядок и четкость в характеристику полученных результатов, облегчает их обобщение.

Разработан способ местного лечения ОГС у детей раннего возраста (Патент 85690 Украина, МПК (2013.01) А61К 35/00. Способ лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста / Дегтяренко Е.В., Чижевский И.В.; заявитель и патентообладатель Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. № u201307299; заявл. 10.06.2013; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22).

Предложенный способ позволяет сократить сроки лечения, количество местно используемых препаратов и число терапевтических манипуляций в полости рта. Сочетание раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» в разработанном способе лечения позволяет снизить количество бактериально-грибковой микрофлоры и риск развития микст-инфекции у детей раннего возраста.

Результаты научных разработок внедрены в клиническую практику стоматологических поликлиник г. Донецка и г. Макеевки.

Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедрах общей стоматологии ФИПО, стоматологии детского возраста, педиатрии № 3 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

#### **Личный вклад соискателя.**

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научных руководителей определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме. Автор лично провел отбор и анализ листков ежедневного учета работы врачей-стоматологов специализированного кабинета заболеваний СОПР и пародонта Государственного бюджетного учреждения «Детская городская стоматологическая поликлиника г. Донецка» (ГБУ ДГСП г. Донецка) за 2011-2012 и за 2018 годы и амбулаторных медицинских карт детей, больных ОГС, за 2011 год.

Лично автором было проведено клиническое обследование 40 здоровых детей и 60 пациентов раннего возраста с диагнозом ОГС и

осуществлен забор материала для лабораторных исследований на базе ГБУ ДГСП г. Донецка.

Соискатель предложил способ местного лечения ОГС у детей раннего возраста, который был запатентован.

Общее лечение детей с острым герпетическим стоматитом согласовано с научными руководителями. Автором проведено лечение пациентов с ОГС, внедрен в практику предложенный способ лечения.

Лабораторные исследования проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Автором самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации. Совместно с научными руководителями проведены анализ и обобщение результатов клинических и лабораторных исследований, сделаны научные выводы и разработаны практические рекомендации.

В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

#### **Методология и методы исследования:**

- эпидемиологический (ретроспективный) – анализ листков ежедневного учета работы врачей-стоматологов (форма № 037/о) специализированного кабинета заболеваний СОПР Детской городской стоматологической поликлиники г. Донецка за 2011, 2012, 2018 гг. для изучения заболеваемости герпетическими стоматитами по обращаемости среди детского населения и амбулаторных медицинских карт стоматологического больного (форма № 043/о) детей, больных ОГС, для выявления особенностей клинического течения и факторов, влияющих на течение ОГС;

- клинический – сбор жалоб, анамнеза, оценка общего состояния, определение стоматологического статуса ребенка, изучение особенностей течения ОГС у детей и оценка эффективности лечения;

- цитомикроскопический – изучение клеточного состава микроскопического препарата с герпетической эрозией в полости рта и с десны, количественного состава и морфотипов микрофлоры для комплексной оценки состояния полости рта до и после проведенного лечения;

- молекулярно-биологический (полимеразная цепная реакция) – для верификации диагноза «герпетическая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса»;

- иммунологические – определение концентрации секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в ротовой жидкости для оценки состояния местного иммунитета у детей с ОГС;

- статистический – для расчета показателей и оценки их достоверности.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Эпидемиологический анализ свидетельствует о высоком уровне заболеваемости детей г. Донецка острым герпетическим стоматитом и ведущей роли ОГС среди всех заболеваний СОПР у детей г. Донецка. Наибольшее число обращений с ОГС зарегистрировано в летне-осенний период, по половому критерию достоверных отличий не выявлено.

2. Ретроспективный анализ и собственные наблюдения особенностей клинического течения герпетических стоматитов показывают, что чаще всего ОГС в г. Донецке встречается у детей от 1 до 3 лет. Наиболее частым вариантом клинического течения ОГС является среднетяжелое.

3. Предложенная оптимизация цитологической диагностики герпетического стоматита, которая расширяет возможности метода, является необходимым и высокоинформативным элементом оценки состояния полости рта и контроля лечения ОГС у детей.

4. Предложенный способ местного лечения ОГС у детей с использованием раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» цитоиммунологически обоснован и является эффективной альтернативой традиционному методу терапии, он позволяет сократить сроки лечения, снизить количество местно используемых препаратов и число терапевтических манипуляций в полости рта.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на достаточном объеме и корректном формировании изучаемых выборок, применении принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативности современных методов обследования, соответствующих поставленным задачам, и применении адекватных методов статистического анализа. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследований.

Все представленные к защите данные и результаты являются подлинными и оригинальными, получены лично соискателем. По итогам проверки первичной документации (Приказ о создании комиссии для проверки первичной документации и материалов диссертационной работы от 18.02.2021; Акт проверки первичной документации от «24» февраля 2021 г.) установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследования результаты являются достоверными. Работа доложена на заседании кафедры стоматологии детского возраста ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (протокол №14 от 24.02.2021), а также на заседании Апробационного семинара по специальности 14.01.14 – стоматология (протокол № 3 от 31.03.2021) с положительными заключениями.

Заключение комиссии по биоэтике №22/5-1 от 11.03.2021 г. свидетельствует о том, что исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: Международных медицинских конгрессах молодых ученых

«Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (2012, 2013, 2014, 2016, 2017 гг., г. Донецк); на научно-практической конференции с международным участием «Актуальні проблеми гігієни та екології», присвяченої 80-річчю кафедри гігієни, екології та безпеки життєдіяльності й 25-річчю кафедри гігієни ФПО ДонНМУ (2012 г., г. Донецк); на VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения (2015 г., г. Санкт-Петербург); на 1-ом Республиканском съезде врачей ДНР на Международной научно-практической конференции «Инновационные перспективы здравоохранения Донбасса» (2016, г. Донецк); на Научно-образовательной сессии «Стоматология: проблемы, поиски, решения» на 1-ой сессии, приуроченной к 70-летию со дня рождения д.мед.н., проф. Г.И. Донского (2016 г., г. Донецк); на Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (2017 г., г. Донецк); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (2016 г., г. Прага); на XI Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора А. В. Цимбалистова (2018 г., г. Белгород); на XIII Международной научно-практической конференции (2020 г., г. Белгород); на II Международной научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО «ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (2020 г., Донецк);

**Внедрение результатов работы.** По материалам диссертации получен 1 Патент на полезную модель «Способ лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста» (2013) и 1 свидетельство на рационализаторское предложение «Способ забора ротовой жидкости у детей раннего возраста для лабораторного исследования» (2013).

Результаты исследования внедрены в практику работы врачей-стоматологов детских ГБУ ДГСП г. Донецка, ГБУ ДГСП г. Макеевка, в отделениях детской стоматологии ГБУ «Городская стоматологическая поликлиника № 5 г. Донецка», ГБУ «Городская клиническая стоматологическая поликлиника № 6 г. Донецка».

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре стоматологии детского возраста, на кафедре общей стоматологии ФПО, на кафедре педиатрии № 3 Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в сборнике ВАК, 3 статьи в не рецензируемых сборниках, 7 тезисов докладов. Получен 1 Патент на полезную модель и 1 свидетельство на рационализаторское предложение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 181 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы содержит 230 научных публикаций, из них 165 изложены кириллицей, 65 – латиницей и занимает 27 страниц. Данные приведены в 27 таблицах. Материал диссертации иллюстрирован 31 рисунком.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования.**

На первом этапе исследования нами был проведен эпидемиологический анализ. Для проведения эпидемиологического исследования источником информации об общей заболеваемости патологией СОПР послужил документ «Листок ежедневного учета работы врача стоматолога» (форма № 037/о) специализированного кабинета лечения заболеваний СОПР и пародонта Детской городской стоматологической поликлиники г. Донецка за 2011, 2012, 2018 годы.

В структуре заболеваемости учитывали все поражения слизистой оболочки полости рта (стоматиты) разной этиологии: герпетической, энтеровирусной, грибковой, аллергической, травматической. Проводили детальное эпидемиологическое исследование острого герпетического стоматита и рецидивирующего герпетического стоматита, анализируя амбулаторные карты (форма № 043/о). Определяли структуру заболеваемости по месяцам и сезоном года, а также возрастную и половую структуру заболеваемости ГС.

Были проанализированы 746 амбулаторных карт пациентов с герпетическими поражениями в 2011 году: из них 634 карты – пациентов с ОГС. Амбулаторные карты детей с ОГС были распределены по следующим возрастным группам: 1 группа – дети до 1 года (грудного возраста), 2 группа – дети от 1 до 3 лет (раннего детского возраста), 3 группа – от 3 до 7 лет (дошкольники), 4 группа – от 7 до 18 лет (школьники). Анализируя амбулаторные карты пациентов с ОГС и данные собственных клинических наблюдений, изучали особенности клинического течения острого герпетического стоматита, факторы, которые влияют на его течение.

На втором этапе было проведено комплексное обследование 100 детей в возрасте 1-3 года. Исследование проводили после получения письменного добровольного согласия на участие родителей (законных представителей детей). Отбор пациентов для исследования проводили методом случайной выборки с учетом критериев включения и исключения. Критериями включения больных ОГС детей в исследование являлись: дети в возрасте 1-3 года, больные ОГС средней степени тяжести. Критериями исключения из исследования являлись: пациенты с тяжелой соматической патологией и аллергическими реакциями на лекарственные препараты, которые используются для лечения ОГС; пациенты с атипичным течением ОГС.

Все обследованные дети были распределены по трем группам.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей в возрасте 1-3 года с санированной полостью рта, не болевших инфекционными заболеваниями в течение 3-5 месяцев перед обследованием.

Диагноз ОГС был поставлен в соответствии с общепринятой клинической классификацией. Больные дети с диагнозом ОГС, средней степени тяжести были распределены на 2 группы: сравнения и основную в зависимости от схемы местного лечения. Общее лечение ОГС проводилось по традиционной общепринятой схеме: ацикловир, «Анаферон детский», «Нурофен» суспензия, обильное питье и высококалорийная нераздражающая пища.

Группу сравнения составили 30 детей в возрасте 1-3 года с диагнозом ОГС, средняя степень тяжести, которые получали традиционное местное лечение по общепринятой схеме в виде последовательных нанесений следующих препаратов: гель «Дентол-беби 7,5%», 0,02% раствор фурациллина, «Лаферон», «Аевит».

Основную группу исследования составили 30 детей также в возрасте 1-3 года с диагнозом ОГС, средняя степень тяжести, местное лечение ОГС, у которых проводилось разработанным нами способом с применением раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы». Предложенный нами способ местного лечения заключается в следующем: обезболивают очаг поражения на слизистой оболочке полости рта и десны гелем «Пансорал первые зубы». Затем слизистую обрабатывают раствором «Протефлазид». Через 2-3 минуты очаги поражения и десну повторно покрывают тонкой пленкой геля «Пансорал первые зубы».

Обработка слизистой оболочки полости рта в обеих группах исследования осуществлялась 5 раз в сутки.

Всем пациентам был осуществлен молекулярно-биологический метод исследования (ПЦР) к вирусу простого герпеса (1+2 типов). У больных ОГС детей ПЦР проводилась для подтверждения этиологии заболевания. Далее у всех обследуемых пациентов забирали предложенным нами способом ротовую жидкость. Для оценки состояния иммунитета полости рта определяли концентрации секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в ротовой жидкости. Для морфологической верификации диагноза и оценки динамики заживления (до лечения, на 3 и 6 сутки лечения) в участках эрозии и гингивита при ОГС использовали оптимизированное цитологическое исследование. Цитограммы анализировали по предложенному нами алгоритму оценки, заносая данные в разработанную нами учетную форму (рис. 1).

**Статистическая обработка результатов исследования.** Результаты клинических и лабораторных исследований обработаны статистически с использованием пакета «STATISTICA-10, StatSoft, Inc. (2011)». Для оценки соответствия количественных данных закону нормального распределения использовали тест Шапиро-Уилка, который показал, что они не имеют

распределения близкого нормальному, поэтому для дальнейшей обработки использовали непараметрические методы.

## ЦИТОИММУНОГРАММА

|  |                         |                                    |
|--|-------------------------|------------------------------------|
| Код  |                         |                                    |
| ФИО  |                         |                                    |
| Возраст  | Пол                     | № ИБ                               |
| Диагноз: ОГС   | условно здоров          | (нужное подчеркнуть)               |
| Группа: основная, сравнения, контрольная   | (нужное подчеркнуть)    |                                    |
| Примечания: до начала лечения, на 3-й день лечения, на 6-й день лечения (нужное подчеркнуть) |                         |                                    |
| Показатель   | Результаты исследования |                                    |
|  | Десна                   | Эрозия<br>(участок покровной СОПР) |
| <b>1. Эпителиальные клетки:</b>  |                         |                                    |
| форма, размеры, ядро и цитоплазма эпителиоцитов  |                         |                                    |
| наличие гигантских многоядерных клеток   |                         |                                    |
| соотношение неповрежденных и поврежденных эпителиоцитов                                      |                         |                                    |
| <b>2. Клетки крови</b>   |                         |                                    |
| Лейкоциты:   |                         |                                    |
| - Нейтрофилы неизмененные и измененные   |                         |                                    |
| - Фагоцитирующие клетки  |                         |                                    |
| Лимфоциты  |                         |                                    |
| Моноциты   |                         |                                    |
| Эритроциты   |                         |                                    |
| <b>3. ИСЭЛ</b>   |                         |                                    |
| <b>4. ИСНЛ</b>   |                         |                                    |
| <b>5. РАМ</b>  |                         |                                    |
| <b>6. Кол-во бактериальной микрофлоры в баллах</b>   |                         |                                    |
| <b>7. Морфотипы микрофлоры</b>   |                         |                                    |
| кокки  |                         |                                    |
| палочки  |                         |                                    |
| спирохеты  |                         |                                    |
| дрожжеподобные грибы   |                         |                                    |

Рисунок 1 – Учетная форма для анализа цитограммы.

Примечания: ИСЭЛ – индекс соотношения эпителиоцитов и лейкоцитов в цитограмме; ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофильных лейкоцитов; РАМ – реакция адсорбции микроорганизмов; Кол-во – количество.

Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), для оценки изменений показателей в динамике наблюдения (на 1-й, 3-й и 6 день) использовали «Тест согласованных пар Вилкоксона» (Wilcoxon Matched Pairs Test), для изучения зависимостей между цитологическими и иммунологическими показателями проводили ранговый корреляционный анализ Спирмена (Spearman Rank Order Correlations).

Данные, относящиеся к порядковым, дихотомическим и номинальным шкалам, обрабатывались статистикой  $\chi^2$  Пирсона (Pearson Chi-square).

Критический уровень значимости ( $p$ ) задавался величиной 0,05. Статистически значимыми различиями считались результаты при  $p < 0,05$ .

Формат представления результатов обработки данных эпидемиологического исследования  $P (\%) \pm \text{ошибка репрезентативности } (m)$ . Формат представления результатов обработки данных цитогрaмм и иммунологических исследований по тексту и в таблицах следующий: среднее арифметическое значение ( $M$ )  $\pm$  Standard Deviation, медиана ( $Me$ ), минимум – максимум (minimum – maximum).

### **Результаты исследований и их обсуждение.**

При проведении эпидемиологического исследования было установлено, что среди стоматитов первое место во все годы исследования (2011, 2012, 2018 гг.) занимал острый герпетический и составлял от  $38,19 \pm 1,25\%$  до  $41,09 \pm 1,25\%$  обращений (рис. 2).

Наиболее многочисленную группу с ОГС составили дети в возрасте 1-3 года, что совпадает с данными отечественных и зарубежных авторов. Это обусловлено исчезновением материнских антител к вирусу простого герпеса, особенностями строения СОПР у детей этого возраста, травмой слизистой при прорезывании временных зубов.

С ОГС дети обращались в специализированный кабинет на протяжении всего года, чаще всего в летне-осенний период. Рост числа обращений летом, по нашему мнению, может быть обусловлен воздействием ультрафиолетового облучения на иммунную систему, а осенью – возвращением детей после летних каникул в детские коллективы и ростом числа контактов с возможностью передачи инфекции, а также колебаниями температуры воздуха окружающей среды, что вызывает переохлаждение и приводит к снижению иммунитета. Анализ данных заболеваемости ГС по половому критерию не выявил существенных отличий среди мальчиков и девочек, что, в целом, также согласуется с данными других авторов. Полученные данные позволяют осуществлять эффективное планирование и реализацию лечебно-профилактических мероприятий.

С целью выявления особенностей клинического течения герпеса полости рта у детей была изучена информация, полученная путем ретроспективного анализа амбулаторных карт стоматологических больных и данных собственных клинических наблюдений.

Установлено, что среднетяжелая степень ОГС являлась наиболее частым вариантом течения во всех возрастных группах, что совпадает с информацией других исследователей. Симптомы острого лимфаденита и острого гингивита обнаруживались у всех обратившихся с ОГС детей. Форма гингивита зависела от степени тяжести ОГС. Поражения кожных покровов выявлялись во всех возрастных группах при различных степенях тяжести. Тяжелое течение инфекции чаще всего выявлялось у пациентов, у которых до

возникновения ОГС имелись местные и общие факторы, провоцирующие иммунодефицитные состояния.

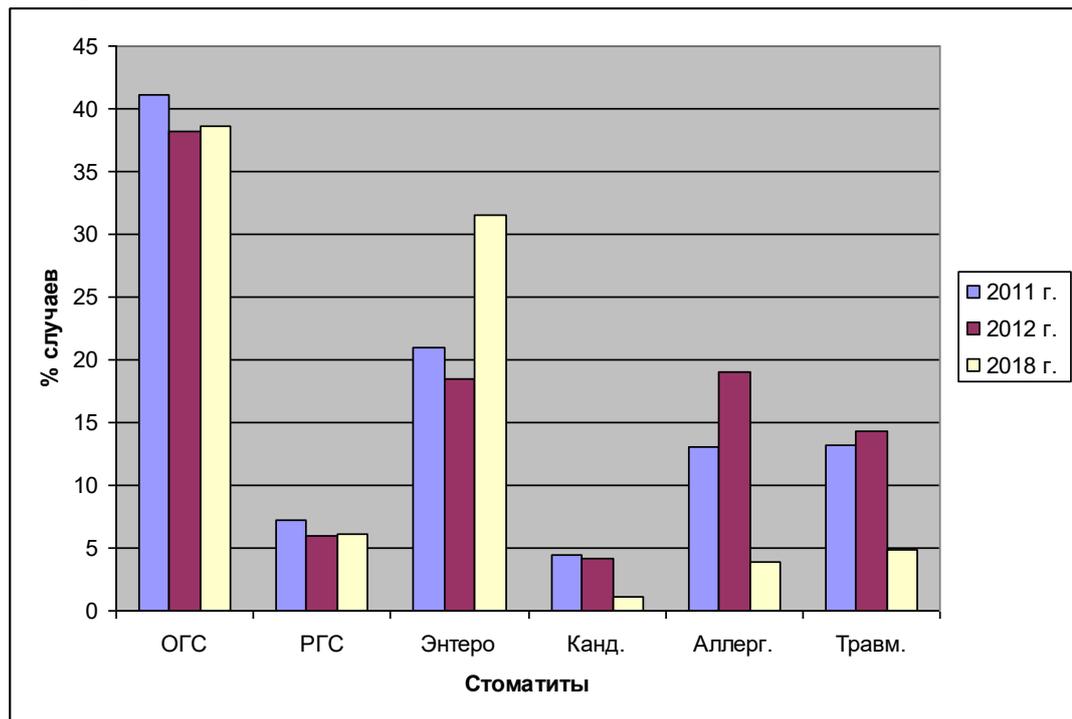


Рисунок 2 – Структура стоматитов у детей г. Донецка в 2011, 2012, 2018 гг.

Примечания: ОГС – острый герпетический стоматит; РГС – рецидивирующий герпетический стоматит; Энтеро – энтеровирусные поражения слизистой полости рта (в том числе герпангина); Канд. – кандидозные поражения полости рта; Аллерг. – аллергические поражения; Травм. – травматические поражения полости рта.

Выявленные особенности клинических проявлений герпетических стоматитов позволяют лучше ориентироваться в диагностике сложных случаев, а также подбирать наиболее эффективную тактику лечения, в частности местного.

При анализе цитогрaмм с эрозии и десны у больных ОГС в сравнении со здоровыми детьми можно выявить общие для этих двух участков тенденции:

- увеличение числа эпителиоцитов и клеток соединительнотканной популяции в поле зрения;
- изменение соотношения неповрежденных и поврежденных эпителиоцитов;
- достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) каждой отдельно взятой группы клеток соединительнотканной популяции (в том числе поврежденных нейтрофилов);
- появление клеток, не выявленных в цитогрaмме с аналогичных участков здоровых детей (моноциты и эритроциты);

- снижение ИСЭЛ, ИСНЛ, РАМ, увеличение количества микроорганизмов в микроскопическом материале, повышение частоты встречаемости в препарате грибковой флоры ( $p < 0,05$ ).

Однако, несмотря на наличие общих признаков, у больных ОГС наблюдается ряд отличительных особенностей цитограмм с эрозии от цитограмм с десны:

- только в цитограмме с поверхности эрозии у  $55,00 \pm 6,42\%$  больных выявлялись гигантские многоядерные клетки (ГМК), что связано с выраженным цитопатическим действием вируса герпеса в этом участке, в цитограмме с десны ГМК не обнаруживались;

- с поверхности десны у больных ОГС эритроциты в поле зрения встречались в большем количестве, чем на поверхности эрозии, что говорит о высокой проницаемости стенок сосудов десны и является цитологическим отражением клинического симптома кровоточивости десны;

- на поверхности десны количественный показатель бактериальной микрофлоры выше (статистическая значимость  $p < 0,05$ ), чем на поверхности эрозии ( $3,35 \pm 0,58$  к  $2,85 \pm 0,63$ ).

В ходе исследования определен ряд отличительных особенностей в изменениях, выявленных в цитограммах с разных участков СОПР. Эти отличия служат обоснованием необходимости забора материала именно с двух участков, принадлежащих к различным типам СОПР: с эрозии (покровный тип) и с десны (жевательный тип).

Проведение цитологического анализа микроскопических препаратов больных ОГС и сопоставление его результатов с цитограммами здоровых детей позволило выявить ряд диагностически важных закономерностей:

1. Клеточный состав цитологических препаратов, взятых у больных ОГС с поверхности эрозии и десны, являлся многочисленным и разнообразным (в сравнении со здоровыми) и, в основном, был представлен эпителиоцитами и нейтрофильными лейкоцитами.

2. Цитограммы как с эрозии (расположенной на покровной СОПР), так и с десны (жевательная СОПР) у детей с ОГС характеризовались увеличением числа эпителиальных клеток, которые располагались в цитологическом препарате пластами, большая часть из них имела признаки дегенерации. У  $55,00 \pm 6,42\%$  больных в цитограмме с поверхности эрозии выявлялись маркеры вирусного поражения – гигантские многоядерные клетки. Изменения, выявленные при цитологическом анализе эпителиальной популяции клеток, говорят о дистрофии и десквамации эпителия, что, вызвано повреждением эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта вирусом простого герпеса. Наиболее ярко этот цитопатический эффект вируса выражен в участке эрозии. Диагностируемые изменения в эпителиальной популяции клеток в микроскопических препаратах указывают на нарушение барьерной и защитной функций эпителия полости рта.

3. Элементы воспаления выявлялись в виде скоплений, иногда в тяжах детрита и были представлены нейтрофилами (часть из которых были

дегенеративно изменены), фагоцитами, лимфоцитами, моноцитами. Число фагоцитов, как на поверхности эрозии, так и на десне у больных в сравнении со здоровыми повышалось, однако фагоцитоз был выражен слабо. На фоне слабого фагоцитоза значительное число разрушенных нейтрофилов при высоком количественном показателе бактериальной микрофлоры, как и низкую РАМ (рис. 3), следует расценивать как свидетельство снижения неспецифической резистентности СОПР у детей с ОГС.

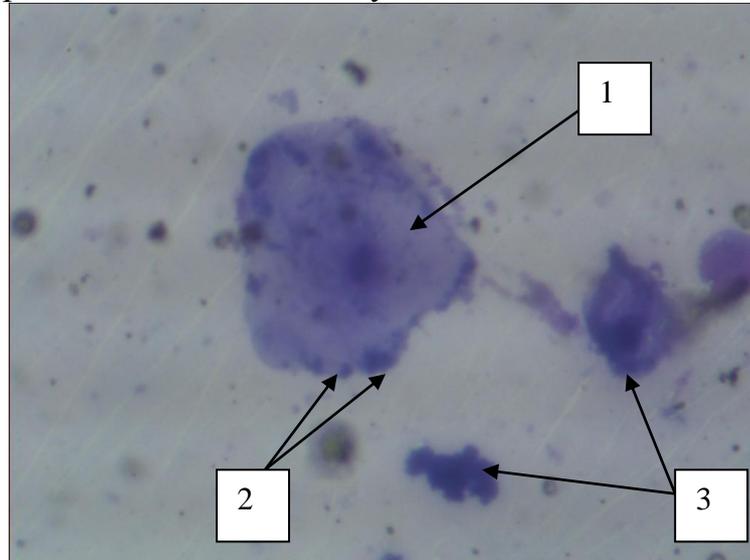


Рисунок 3 – Цитограмма поверхностной биопсии герпетически пораженной слизистой оболочки рта. Крупная эпителиальная клетка с признаками дистрофических изменений (1), с нечетким размытым ядром, наблюдается кариолизис. На поверхности клетки незначительное количество адсорбированных микроорганизмов (2). Рядом расположены эпителиальные клетки, имеющие вид голых ядер (3). Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение  $\times 400$ .

4. У больных достоверно ( $p < 0,05$ ) возросло число лимфоцитов в микроскопических препаратах как в области покровной СОПР, так и в области жевательной. Это, на наш взгляд, обусловлено тем, что эти клетки обеспечивают гуморальный иммунитет (выработка антител) и клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами).

5. Появление в цитограмме значительного количества клеток крови с фагоцитарными и секреторными (лимфоциты, фагоциты, моноциты) свойствами отчасти компенсирует нарушение функций эпителия.

6. В цитограммах также были выявлены эритроциты, появление которых свидетельствовало об увеличении проницаемости стенок сосудов при герпетическом стоматите, особенно сосудов десны.

7. Развитие ОГС у детей также сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ). увеличением количества микроорганизмов в материале (в том числе грибковой флоры), что свидетельствовало о нарушении микроэкологии полости рта. Бактериальная и грибковая флора активизируется на фоне снижения иммунитета и может влиять на характер течения и степень тяжести

ОГС. Нарушение микроэкологии полости рта на фоне выраженного снижения барьерной функции эпителия полости рта является предрасполагающим фактором развития местных инфекционных осложнений при ОГС.

Снижение содержания SIgA и лизоцима в ротовой жидкости, наблюдаемое у детей с ОГС, указывало на снижение неспецифической резистентности полости рта. Характер фагоцитоза, снижение ИСЭЛ, ИСНЛ, РАМ указывало на недостаточность системы местного иммунитета. Это является, на наш взгляд, важным звеном в патогенезе заболевания.

С учетом полученных данных было выдвинуто предположение о том, что местные лечебные мероприятия в полости рта при ОГС должны включать применение этиотропных противовирусных препаратов и патогенетических лекарственных средств, повышающих неспецифическую резистентность, оказывающих воздействие на активизировавшуюся сопутствующую бактериальную и грибковую микрофлору и способствующих быстрому восстановлению целостности эпителия СОПР. С учетом возраста пациентов от 1 до 3 лет, что обуславливает трудности в установлении контакта между врачом и пациентом и сложности в обработке полости рта, целесообразно использовать такой способ местного лечения комплексного этиопатогенетического действия, который позволял бы минимизировать количество наносимых средств.

Поэтому был разработан и внедрен в клиническую практику запатентованный способ лечения ОГС у детей раннего возраста с применением раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы». Данным способом местное лечение острого герпетического стоматита осуществлялось в основной группе нашего исследования. Предложенный способ местного лечения ОГС проводили следующим образом: обезболивали очаг поражения на слизистой оболочке полости рта и десны гелем «Пансорал Первые зубы». Затем слизистую обрабатывали раствором «Протефлазид», оказывающим противовирусное и иммуномодулирующее действие. Использование «Протефлазида» имеет этиопатогенетическое обоснование и приводит к угнетению репликации вирусов. Через 2-3 минуты очаги поражения и десну повторно покрывали гелем «Пансорал первые зубы». Он оказывает комплексное полинаправленное патогенетическое действие на воспалительный процесс, в том числе обладает кератопластическим эффектом. Он обладает уникальным свойством образовывать защитную пленку на СОПР, создавая при этом депо лекарственного препарата.

Предложенный способ лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста с использованием раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционной схемой лечения ОГС у детей:

- применяемые препараты имеют природное происхождение, не токсичны, разрешены к использованию даже у маленьких детей (в соответствии с инструкцией);

- их сочетание оказывает комплексное (в том числе противовирусное и противовоспалительное) действие на все местные симптомы герпетического стоматита в полости рта;

- сочетание указанных препаратов приводит к снижению инфицированности слизистой оболочки полости рта и десен бактериально-грибковой микрофлорой и вероятности появления осложнений ОГС и развития микст-инфекций.

Предложенный нами способ лечения с использованием раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» позволяет существенно сократить количество используемых препаратов (минимум с 4 до 2) и сроки купирования местных симптомов ОГС, а значит, и сократить в целом длительность лечения заболевания по сравнению с традиционной схемой лечения.

Эффективность предложенного нами способа лечения демонстрируют результаты анализа цитогрaмм по разработанному нами алгоритму, а также результаты изучения показателей иммунного состояния полости рта (секреторного иммуноглобулина А и лизоцима).

Данные цитогрaмм с герпетических эрозий позволили сделать вывод о том, что на шестой день лечения в основной группе происходило восстановление целостности эпителия, его защитной и барьерной функций. Это согласуется с клиническими данными. При клиническом осмотре пациентов основной группы на  $5,03 \pm 0,12$  сутки наблюдалась эпителизация эрозий в отличие от группы сравнения. Данные цитогрaмм с эрозий пациентов группы сравнения говорят о том, что к шестому дню лечения восстановления эпителия не произошло. Это подтверждалось и данными объективного обследования пациентов группы сравнения, у которых эпителизация эрозий наступала на  $7,63 \pm 0,15$  сутки (табл. 1).

Преобладание эпителиоцитов с признаками деструкции (рис. 4) на шестые сутки в группе сравнения говорит о том, что полная эпителизация еще не наступила, необходимо продолжать активное местное лечение. В это же время показатели эпителиальной популяции в цитогрaмме пациентов основной группы практически приближались к аналогичным у здоровых пациентов, что говорит об эпителизации эрозии и восстановлении структуры эпителия. Это подтверждается клиническими наблюдениями за пациентами основной группы.

Таблица 1 – Сроки купирования клинических симптомов ОГС средней степени тяжести в зависимости от вида лечения

| Симптом ОГС   | Сроки (сутки)    |                  |
|---|------------------|------------------|
|   | Основная группа  | Группа сравнения |
| Эпителизация эрозий   | $5,03 \pm 0,12$  | $7,63 \pm 0,15$  |
| Гингивит  | $7,53 \pm 0,11$  | $11,40 \pm 0,17$ |
| Лимфаденит  | $10,20 \pm 0,16$ | $13,53 \pm 0,18$ |
| Примечание: различия между показателями основной группы и группы сравнения имеют статистическую значимость на уровне $p < 0,0001$ |                  |                  |

При изучении показателя ИСЭЛ в участке эрозии установлено, что в основной группе он к шестым суткам увеличивался до  $7,05 \pm 1,17$ , приближаясь к норме (норма: 8,9-12,1). А в группе сравнения ИСЭЛ на шестые сутки был значительно ниже нормы –  $1,55 \pm 0,20$ . ИСНЛ в участке эрозии на шестые сутки в основной группе составлял  $6,23 \pm 1,27$ , что соответствует норме (норма: 5,9-9,0). А в группе сравнения этот показатель составлял  $3,24 \pm 0,19$ , что значительно ниже нормы.

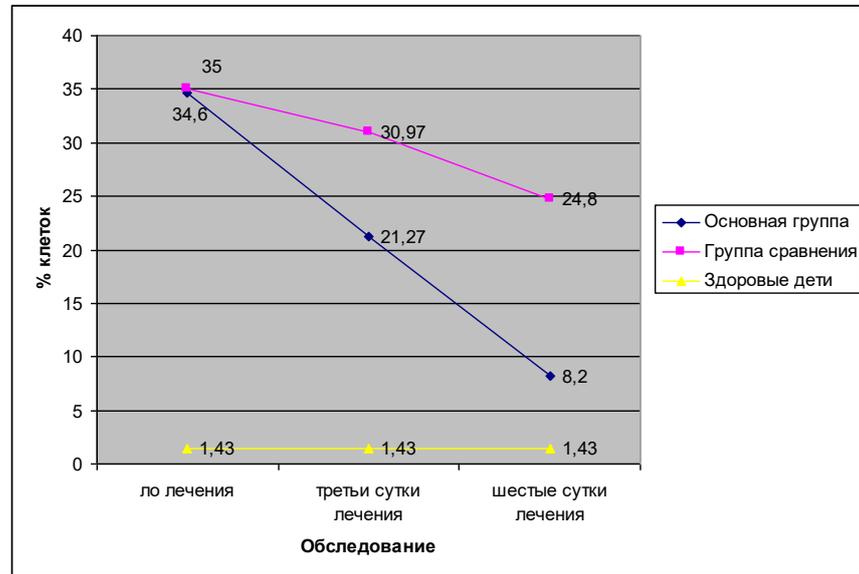


Рисунок 4 – Количество эпителиальных клеток с признаками деструкции у больных ОГС в цитограммах с эрозии (расположенной на покровной СОПР) в динамике лечения.

При изучении показателя РАМ в участке эрозии установлено, что в процессе лечения в основной группе он увеличивался быстрее и достигал  $61,80 \pm 3,73\%$ , что близко к показателю здоровых пациентов ( $68,30 \pm 6,40\%$ ), в то время как в группе сравнения РАМ составлял всего  $49,90 \pm 5,60\%$ , что в 1,24 раза ниже, чем в основной группе (рис. 5). Статистически значимое повышение ( $p < 0,05$ ) РАМ в основной группе свидетельствует об эффективности предложенного способа лечения ОГС. Повышение этих цитологических показателей говорит о более существенном повышении неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта под влиянием разработанного нами способа лечения.

В полученных нами цитограммах в основной группе к шестому дню наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение численности микрофлоры в препаратах с герпетической эрозии в 2,1 раза ( $2,73 \pm 0,74 / 1,30 \pm 0,60$ ) по сравнению с группой, в которой лечение осуществляли по традиционной схеме, где данный показатель снизился лишь в 1,27 раза ( $2,97 \pm 0,49 / 2,33 \pm 0,61$ ).

Результаты анализа цитограмм с десны свидетельствуют о том, что при лечении пациентов с ОГС предложенным нами способом наблюдалась более быстрая положительная динамика восстановления структуры и нормализация функций слизистой оболочки десны. Несмотря на то, что на шестые сутки

полного восстановления цитологической картины десны не происходило, в основной группе все показатели приближались к аналогичным показателям у здоровых.

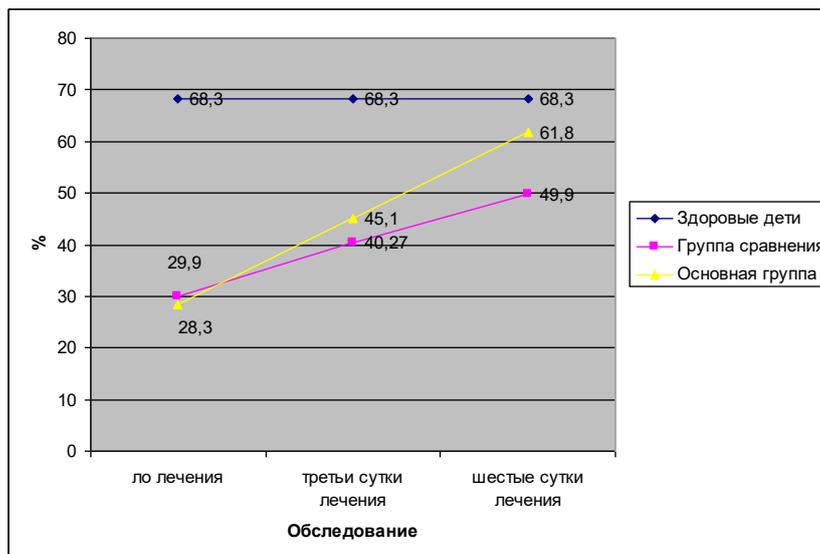


Рисунок 5 – Динамика РАМ в области герпетической эрозии в процессе лечения в сравнении с РАМ здоровых детей, %

Таким образом, при анализе материалов поверхностной биопсии, сделанных до лечения, было выявлено, что в препаратах с двух участков (с покровной и с жевательной СОПР) преобладают процессы дегенерации или типичных клеточных повреждений. При этом число поврежденных эпителиальных клеток значительно преобладает над неповрежденными. В микроскопическом препарате, взятом с поверхности эрозии (на покровной СОПР) выявлялись патогномичные для вирусного поражения гигантские многоядерные клетки. Это служило обоснованием для назначения местного противовирусного препарата. В предложенном нами способе лечения таким препаратом выступал «Протефлазид».

Неудовлетворительный показатель РАМ с двух участков СОПР свидетельствовал о снижении местного иммунитета и являлся основанием для назначения топических иммуномодуляторов. У пациентов основной группы это действие оказывал также «Протефлазид».

Наличие большого количества эритроцитов в материале поверхностной биопсии с десны, выявляемое, как правило, в начале и середине заболевания, свидетельствует о выраженном симптоме кровоточивости десен. Известно, что кровоточивость является результатом действия вируса, который приводит к нарушению взаимодействия свертывающей и антисвертывающей систем. В то же время при выявлении значительного количества бактериальной флоры в этих же микроскопических препаратах симптом кровоточивости, по нашему мнению, может дополнительно усугубляться влиянием бактериальных токсинов. Местная терапия в этом периоде должна включать тщательную гигиену полости рта и антисептическую обработку десны для профилактики осложнений. В предложенной нами схеме топического лечения ОГС

антисептическое кровеостанавливающее вяжущее действие осуществлял гель на основе лекарственных трав «Пансорал первые зубы». Выявление в препаратах значительного числа клеток гриба (на любом сроке забора материала) при наличии соответствующей клинической картины, может быть расценено как развитие кандидо-герпетической инфекции. Комплексное действие, направленное на коррекцию микробиоценоза, на патогенную и условно-патогенную микрофлору демонстрирует сочетание «Протефлазида» и «Пансорал первые зубы».

Уравновешивание процессов дегенерации и регенерации в препаратах свидетельствовало о снижении цитопатического эффекта вируса в данном периоде заболевания и о необходимости медикаментозного поддержания процессов эпителизации назначением местных кератопластиков. В предложенной нами схеме лечения эффективное кератопластическое действие осуществлял гель «Пансорал первые зубы».

Препараты поверхностной биопсии с двух участков на стадии клинического выздоровления характеризовались наличием незначительного количества эпителиальных клеток в целом и единичными поврежденными клетками. Также наблюдалось снижение числа клеток соединительнотканной популяции, исчезновение эритроцитов, уменьшение количества кокковой флоры и исчезновение грибковой флоры в материале. Такая цитологическая картина служила критерием отмены местного лечения. В основной группе симптомы острого герпетического стоматита в полости рта (эрозии и гингивит) купировались значительно быстрее. Потому отмена лечения наступала на 2 дня раньше, чем в группе сравнения.

Таблица 2 – Содержание SIgA в ротовой жидкости у здоровых и больных ОГС детей в динамике (мг/л).

| Сроки обследования                                   | Контрольная группа здоровых детей (n – 40) | Группа сравнения (n – 30) | Основная группа (n – 30) |
|--|--|---------------------------|--------------------------|
| До лечения   | 199,94±15,41                               | 109,42±2,96               | 109,03±2,80              |
| Третьи сутки лечения                                 | -  | 125,63±5,01               | 146,49±1,96 *            |
| Шестые сутки лечения                                 | -  | 144,56±2,61               | 187,80±6,61 *            |
| Примечание: * – отличие от группы сравнения; p<0,05. |  |                           |                          |

Снижение неспецифической резистентности полости рта, отраженное в снижении секреторного иммуноглобулина А и лизоцима, наблюдаемое у детей с ОГС, благодаря лечебным мероприятиям, разработанным нами, к шестому дню терапии практически возвращалось к норме (табл. 2, 3). Это свидетельствует о высокой эффективности данного способа лечения, приводящего к восстановлению местного иммунитета полости рта по сравнению с традиционной схемой лечения.

Таблица 3 – Содержание лизоцима в ротовой жидкости у здоровых и больных ОГС детей в динамике (мкг/мл)

| Сроки обследования   | Контрольная группа здоровых детей (n – 40) | Группа сравнения (n – 30) | Основная группа (n – 30) |
|----------------------|--|---------------------------|--------------------------|
| До лечения           | 40,73±1,62                                 | 20,10±1,06                | 19,97±1,03               |
| Третьи сутки лечения | -  | 24,43±0,86                | 28,03±1,38 *             |
| Шестые сутки лечения | -  | 28,67±0,76                | 38,87±1,20 *             |

Примечание: \* – отличие от группы сравнения; p<0,05.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами эпидемиологические данные подтверждают актуальность нашего исследования и позволяют планировать лечебно-профилактические мероприятия. Приведенные результаты клинико-лабораторных исследований позволяют рекомендовать предложенный нами алгоритм анализа цитограмм к использованию для оптимизации процесса диагностики ОГС, а способ лечения ОГС с применением раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» как эффективный способ лечения герпетических стоматитов у детей раннего возраста.

### ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и новый подход к решению научной и практической задачи – повышение эффективности диагностики и лечения детей раннего возраста (1-3 года) с острым герпетическим стоматитом с учетом клинических и цитоиммунологических данных путем назначения для местной терапии раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы».

1. Эпидемиологическое исследование выявило, что в структуре заболеваемости слизистой оболочки полости рта острый герпетический стоматит занимал первое место (38,19-41,09%). Рост числа обращений по поводу этого заболевания отмечался в летне-осенний период года. Наиболее многочисленную возрастную группу с острым герпетическим стоматитом составляли дети раннего возраста (62,20-73,54%).

2. При анализе особенностей клинического течения ОГС у детей установлено, что среднетяжелая форма ОГС являлась наиболее частым вариантом течения во всех возрастных группах и составляла 66,25%. У всех обратившихся детей выявлялись симптомы острого лимфаденита и острого гингивита, эрозии в полости рта. Форма гингивита зависела от степени тяжести острого герпетического стоматита. Поражения кожных покровов выявлялись во всех возрастных группах при различных степенях тяжести.

3. Предложенная оптимизация цитологического исследования позволила оценить качественный и количественный клеточный состав,

количество и морфотипы микрофлоры в препаратах с двух участков слизистой оболочки полости рта (покровного и жевательного типов), состояние местного иммунитета, обосновать лечебную тактику, оценить эффективность терапевтических мероприятий. Выявлены достоверные отличия в клеточном составе у здоровых и больных: изменение соотношения поврежденных и неповрежденных эпителиоцитов, увеличение общего числа микроорганизмов, снижение индексов соотношения эпителиоцитов и лейкоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, реакции адсорбции микроорганизмов ( $p < 0,05$ ).

4. У больных достоверно снижены показатели неспецифической резистентности в ротовой жидкости: концентрация секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в сравнении со здоровыми ( $p < 0,05$ ).

5. Эффективность предложенного нами способа лечения с использованием «Протефлазида» и «Пансорал первые зубы» доказана клинически и лабораторно (цитологическим и иммунологическим методами исследованиями).

6. Использование предложенного способа лечения привело к достоверному сокращению продолжительности местных симптомов в основной группе: эпителизация эрозий наступала на 5-6 сутки, исчезновение гингивита на 7-8 сутки, лимфаденита – к 10-11 суткам. В группе сравнения сроки соответствовали 7-8 суткам, 11-12 суткам и 13-14 суткам ( $p < 0,0001$ ). Соответственно стиханию местных явлений наблюдалось и сокращение продолжительности общего инфекционного синдрома.

7. Анализ цитограмм позволил установить, что при применении предложенного способа лечения острого герпетического стоматита к шестым суткам наступало восстановление эпителиального покрова в области эрозии, а репаративные процессы в десне шли значительно быстрее в сравнении с традиционной схемой лечения. Показатели неспецифической резистентности полости рта (концентрация SIg А и лизоцима) при использовании разработанного нами способа лечения к шестому дню практически возвращались к норме.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выявленные эпидемиологические особенности герпетических стоматитов у детей г. Донецка позволяют эффективно планировать и осуществлять лечебно-профилактические мероприятия в условиях специализированного кабинета детской стоматологической поликлиники.

2. При анализе данных анамнеза и объективного обследования у больных острым герпетическим стоматитом необходимо учитывать факторы, способствующие утяжелению клинического течения заболевания.

3. Оптимизированный цитологический метод исследования цитограмм с поверхностей эрозии и десны является важным диагностическим приемом наряду с полимеразной цепной реакцией и другими лабораторными методами. Являясь недорогим и общедоступным,

метод позволяет уточнить диагноз, оценить состояние микробиоценоза и местного иммунитета полости рта, проследить за динамикой и эффективностью лечения.

4. Для местного лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста предлагается использование сочетания препаратов, обладающих комплексным этиопатогенетическим действием. Способ лечения предполагает применение препаратов природного происхождения, не оказывающих токсического воздействия, раствора «Протефлазид» и геля на основе лекарственных трав «Пансорал первые зубы».

Применение предложенного способа лечения острого герпетического стоматита позволяет сократить сроки лечения, количество применяемых лекарственных средств и число их нанесений. При его использовании сокращается количество посещений стоматологической поликлиники.

## **СПИСОК РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в рецензируемых изданиях ВАК ДНР, Украины (статьи)**

1. Чижевский И.В., Дегтяренко Е.В. Применение цитологического метода для диагностики герпетического стоматита (обзор литературы) [Текст] / И.В. Чижевский, Е.В. Дегтяренко // Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 3. – С. 393–397. *Диссертант виконав аналіз даних, підготував статтю.*

2. Дегтяренко Е.В. Эпидемиологические аспекты герпетического стоматита у детей города Донецка [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Вісник гігієни та епідеміології. – 2012. – Т. 16, № 1. – [Актуальні проблеми гігієни та екології : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (Донецьк, 2012 р.)]. – С. 98-101.

3. Дегтяренко Е.В. Характеристика вируса простого герпеса [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Современная стоматология. – 2012. – № 5 (64). – С. 34-36

4. Дегтяренко Е.В. Особенности клинического течения острого герпетического стоматита у детей города Донецка: ретроспективный анализ [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2013. – Т. 17, № 1. – [Актуальні питання медицини праці та промислової екології : матеріали VII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Донецьк, 2013 р.)]. – С. 20-22.

5. Дегтяренко Е.В. Некоторые современные методы верификации герпесвирусного стоматита (обзор литературы) [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 250-253.

6. Чижевский И.В., Дегтяренко Е.В. Оптимизация лабораторной диагностики острого герпетического стоматита [Текст] / И.В. Чижевский, Е.В. Дегтяренко // Университетская клиника. – 2021. – №1 (58). – С. 54–59. *Диссертант виконав аналіз даних, підготував статтю.*

7. Чижевский И.В., Дубовая А.В., Дегтяренко Е.В. Заболеваемость детей г. Донецка острым герпетическим стоматитом [Текст] / И.В. Чижевский, А.В.

Дубовая, Е.В. Дегтяренко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 30, №1. – С. 66-70. *Диссертант выполнил анализ данных, подготовил статью.*

#### **Публикации в не рецензируемых изданиях (статьи)**

8. Дегтяренко Е.В. Клиническая эффективность способа лечения детей с острым герпетическим стоматитом [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 28-29 октября 2016 г. – Прага, 2016 г. – С. 231-235.

9. Дегтяренко Е.В. Особенности применения некоторых современных противовирусных средств для местной терапии герпетической инфекции лица и полости рта [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Стоматология славянских государств : сборник трудов XI Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора А. В. Цимбалистова / под ред. проф. А. В. Цимбалистова, доц. А.А. Копытова – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2018. - С. 94-96.

10. Дубовая А.В., Дегтяренко Е.В. Клинический случай герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемы [Текст] / А.В. Дубовая, Е.В. Дегтяренко // Стоматология славянских государств : сборник трудов XIII Международной научно-практической конференции / под ред. А. В. Цимбалистова, Н.А. Авхачевой – Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2020. - С. 100-101. *Диссертант выполнил анализ данных, подготовил статью.*

#### **Тезисы**

11. Дегтяренко Е.В. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта у детей г. Донецка [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : матеріали 74-го міжнародного конгресу молодих учених. – Донецьк : Каштан, 2012. – С. 278.

12. Дегтяренко Е.В. Факторы, утяжеляющие клиническое течение острого герпетического стоматита у детей [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : матеріали 75-го міжнародного конгресу молодих учених. – Донецьк : Каштан, 2013. – С. 318-319.

13. Дегтяренко Е.В. Опыт применения различных современных препаратов для обезболивания слизистой оболочки при остром герпетическом стоматите у детей раннего возраста [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : програма та матеріали 76-го міжнародного конгресу молодих учених. – Донецьк : Каштан, 2014. – С. 235.

14. Дегтяренко Е.В. Динамика реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия слизистой оболочки полости рта при лечении острого герпетического стоматита [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Тезиси VI

Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015». – С. 93.

15. Дегтяренко Е.В. Динамика количественного показателя бактериальной микрофлоры с поверхности эрозии при лечении острого герпетического стоматита [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины материалы 78-го международного медицинского конгресса молодых ученых. – Донецк : 2016. – С. 259.

16. Дегтяренко Е.В., Тростянка А.О. Сравнительная оценка клинических проявлений некоторых вирусных стоматитов у детей [Текст] / Е.В. Дегтяренко, А.О. Тростянка // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины материалы 79-го Медицинского Конгресса молодых ученых. – Донецк : 2017. – С. 351. *Диссертант выполнил анализ данных, касающихся герпесвирусных стоматитов, обобщил результаты, подготовил тезисы.*

17. Чижевский И.В., Дегтяренко Е.В. Инновационный подход к анализу цитограмм у больных острым герпетическим стоматитом [Текст] / И.В. Чижевский, Е.В. Дегтяренко // Архив клинической и экспериментальной медицины : научно-практический журнал. 2020. – Приложение : Материалы II международной научно-практической online-конференции, посвященной 90-летию ГОО ВПО «ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» «Инновационные перспективы медицины Донбасса», 27 мая 2020 г., Донецк. – С. 125. *Диссертант выполнил анализ данных, подготовил тезисы.*

#### **Патент на полезную модель**

1. Спосіб лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей раннього віку [Текст] / Дегтяренко О. В., Чижевський І. В. заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького // Патент на корисну модель № 85690 Україна, МПК (2013.01) А61К 35/00.; № u201307299 ; заявл. 10.06.2013 ; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22.

#### **Рационализаторское предложение**

1. Способ забора ротовой жидкости у детей раннего возраста для лабораторного исследования [Текст] / Е.В. Дегтяренко // Рационализаторское предложение признано с 22.10.2013 и зарегистрировано в журнале регистрации рационализаторских предложений под № 6076.

### **АННОТАЦИЯ**

**Дегтяренко Е.В. Особенности клинического течения и лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста с учетом цитоиммунологического состояния полости рта.** Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология. ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Диссертационная работа посвящена актуальной задаче современной стоматологии, а именно повышению качества диагностики и эффективности лечения острого герпетического стоматита у детей раннего возраста.

В результате эпидемиологического анализа установлено, что острый герпетический стоматит занимал первое место и составлял 38,19-41,09% среди всех обращений по поводу заболеваний слизистой оболочки полости рта. Наиболее многочисленную возрастную группу с острым герпетическим стоматитом составляли дети раннего возраста (62,20-73,54%). Наиболее частым вариантом течения во всех возрастных группах являлась среднетяжелая форма острого герпетического стоматита (66,25%).

Предложенная оптимизация цитологического исследования позволила оценить качественный и количественный клеточный и микробный состав препаратов с эрозии и с десны, состояние местного иммунитета полости рта, обосновать лечебную тактику, оценить эффективность терапевтических мероприятий. У больных выявлено достоверное увеличение общего числа микроорганизмов, снижение индексов соотношения эпителиоцитов и лейкоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, реакции адсорбции микроорганизмов ( $p < 0,05$ ). У больных достоверно снижены концентрации секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в сравнении со здоровыми ( $p < 0,05$ ).

Эффективность предложенного местного способа лечения с использованием раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» доказана клинически и лабораторно (цитологическим и иммунологическим методами исследованиями). Использование предложенного способа лечения привело к достоверному сокращению продолжительности местных симптомов: эпителизация эрозий наступала на 5-6 сутки, исчезновение гингивита на 7-8 сутки, лимфаденита – к 10-11 суткам. В группе с традиционным лечением сроки соответствовали 7-8 суткам, 11-12 суткам и 13-14 суткам ( $p < 0,0001$ ). Анализ цитограмм позволил установить, что при применении предложенного способа лечения острого герпетического стоматита к 6 суткам наступала эпителизация эрозий, а восстановительные процессы в десне шли значительно быстрее в сравнении с традиционной схемой лечения.

**Ключевые слова:** острый герпетический стоматит, дети, эпидемиология, цитологический метод диагностики, цитоиммунологическое состояние полости рта, способ лечения.

## ABSTRACT

**Degtyarenko E.V. Features of the clinical course and treatment of acute herpetic stomatitis in young children, taking into account the cytoimmunological status of the oral cavity.** Manuscript. A thesis for completion of academic degree of Candidate of Science (PhD) in specialty 14.01.14 – Dentistry.

SEI HPE DONNMU NAMED AFTER M. Gorky.

This thesis is devoted to the urgent task of current dentistry, namely to improve the diagnosing and the effectiveness of treatment of acute herpetic stomatitis in young children.

As a result of the epidemiological analysis, it was found that acute herpetic stomatitis ranked first and amounted to 38,19-41,09% among all visits about diseases of the oral mucosa. The most numerous age group with acute herpetic stomatitis were children of early childhood (62,20-73,54%). The most frequent variant of the course in all age groups was the moderate form of acute herpetic stomatitis (66,25%).

The proposed optimization of the cytological study made it possible to evaluate the qualitative and quantitative cellular and microbial composition of preparations from erosion and from the gums, the state of local immunity of the oral cavity, to substantiate treatment tactics, to evaluate the effectiveness of therapeutic measures. Patients showed a significant increase in the total number of microorganisms, a decrease in the indices of the ratio of epithelial cells and leukocytes, neutrophilic leukocytes, adsorption reactions of microorganisms. Patients have significantly reduced concentrations of secretory immunoglobulin A and lysozyme in comparison with healthy ( $p < 0,05$ ).

The effectiveness of the proposed local treatment method using "Proteflazid" solution and "Pansoral First Teeth" gel has been proven clinically and laboratory (cytological and immunological research methods). Using of the proposed treatment method resulted in a significant reduction in the duration of local symptoms: erosion epithelization occurred on day 5-6, gingivitis disappearance on day 7-8, lymphadenitis by day 10-11. In the traditional treatment group, the dates corresponded to 7-8 days, 11-12 days and 13-14 days ( $p < 0,0001$ ).

Analysis of cytograms made it possible to establish that if applying the proposed method of treating acute herpetic stomatitis, epithelization of erosions occurred by 6 days, and the healing in the gums went much faster compared to the traditional treatment regimen.

**Key words:** acute herpetic stomatitis, children, epidemiology, cytological diagnostic method, cytoimmunological status of the oral cavity, method of treatment.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГВИ – герпесвирусные инфекции

ГС – герпетические стоматиты

СОПР – слизистая оболочка полости рта

ОГС – острый герпетический стоматит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

SIgA – секреторный иммуноглобулин А

РАМ – реакция адсорбции микроорганизмов

ИСЭЛ – индекс соотношения эпителиоцитов и лейкоцитов в цитограмме

ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофильных лейкоцитов в цитограмме

ГМК – гигантские многоядерные клетки