

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ДЕГТЯРЕНКО ЕЛЕНА ВАСИЛЬЕВНА

УДК 616.31-002.157-036.11-036.1-053.2-08+612.017.1-07

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

14.01.14 – стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор Чижевский И. В.

доктор медицинских наук,
доцент Дубовая А. В.

*Экземпляр диссертации идентичен всем,
находящимся у ученого секретаря
Диссовета Д 01.026.06
Коценко Ю. И.*

Донецк – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ (обзор литературы)	17
1.1. Эпидемиологическая характеристика герпетических стоматитов	17
1.2. Основные аспекты этиопатогенеза и особенности клинического течения острого герпетического стоматита у детей	20
1.3. Современные методы лабораторной диагностики герпетического стоматита.....	26
1.4. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у детей при герпетическом стоматите	30
1.5. Современные подходы к терапии герпетического стоматита у детей	34
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Общая характеристика обследованных детей	43
2.2. Эпидемиологический метод исследования	45
2.3. Методы лабораторной диагностики	46
2.3.1. Молекулярно-биологический метод исследования (полимеразная цепная реакция)	46
2.3.2. Изучение местного иммунитета полости рта	49
2.3.2.1. Иммуноферментный анализ	49
2.3.2.2. Определение концентрации лизоцима в ротовой жидкости	50
2.3.3. Цитологическое исследование	50
2.4. Лечение пациентов с острым герпетическим стоматитом	55
2.5. Методы статистической обработки результатов исследования	57
РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ Г. ДОНЕЦКА	59

3.1. Заболеваемость герпетическими стоматитами детей г. Донецка	59
3.2. Особенности клинического течения герпетического стоматита у детей г. Донецка по данным ретроспективного анализа и собственным наблюдениям	73
РАЗДЕЛ 4. ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	82
4.1. Цитологическая характеристика слизистой оболочки полости рта у детей раннего возраста, больных острым герпетическим стоматитом	82
4.1.1. Цитоморфологическая характеристика эрозий, расположенных на участке покровной слизистой оболочки, у пациентов с острым герпетическим стоматитом	82
4.1.2. Цитоморфологическая характеристика десны (жевательный тип слизистой) у больных острым герпетическим стоматитом.....	91
4.1.3. Сравнительная характеристика цитограмм с эрозии и десны и обоснование применения данных двух цитограмм для диагностики острого герпетического стоматита	95
4.2. Состояние местного иммунитета полости рта у детей раннего возраста, больных острым герпетическим стоматитом	102
РАЗДЕЛ 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	
5.1. Оценка клинической эффективности лечения детей с острым герпетическим стоматитом	104
5.2. Цитологическая оценка эффективности лечения детей с острым герпетическим стоматитом	108
5.2.1. Оценка эффективности лечения острого герпетического стоматита по данным цитограмм с поверхности эрозии (расположенной на покровной слизистой)	108
5.2.2. Оценка эффективности лечения острого герпетического стоматита по	119

данным цитограмм с поверхности десны (жевательная слизистая)	
5.2.3. Результаты внедрения метода оптимизации цитологической диагностики острого герпетического стоматита	128
5.3. Иммунологическая оценка эффективности лечения детей с острым герпетическим стоматитом	131
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	136
ВЫВОДЫ.....	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит герпесвирусные инфекции (ГВИ) к числу наиболее распространенных инфекций человека [4, 21, 61, 102]. Многочисленные исследования говорят о том, что к 18 годам около 90% населения планеты инфицированы герпесвирусами (ГВ) [11, 15, 27, 30, 33, 46, 49, 50, 53, 77, 124, 148, 177, 229, 230]. При этом по данным ряда авторов, клинические проявления герпетической инфекции наблюдаются у 20-70% инфицированных [11, 30, 35, 49, 111, 124, 148]. В связи с этим проблема ГВИ приобретает медико-социальный характер. Разнообразие клинических проявлений, способность поражать разные органы и ткани, особенности возбудителей, возможность их распространения практически всеми возможными путями позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести ГВИ в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии в текущем столетии [53, 119, 148, 170]. Весьма актуальна проблема ГВИ в практике детского врача-стоматолога, так как на долю герпетических стоматитов (ГС) среди всех поражений слизистой оболочки полости рта (СОПР) у детей приходится около 80% [30, 111, 124, 152, 177, 204].

Существуют лишь единичные исследования, посвященные эпидемиологии ГС у детей [12, 24, 101, 125, 155]. 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 слизистая оболочка полости рта и инфицирование, в большинстве случаев, происходит в раннем детском возрасте [49, 53, 77, 101, 148, 155].

Успехи современной медицины позволили внедрить для диагностики ГВИ новые методы. В настоящее время главенствующую роль в верификации диагноза играют методы ДНК-диагностики [49, 53, 77, 89, 101, 105, 114, 126, 142]. Применяются также серологические исследования, которые позволяют оценить характер и напряженность специфического противогерпетического гуморального иммунитета [49, 53, 76, 77, 89, 113, 114]. Вышеуказанные методы являются дорогостоящими, сложными, требуют специального оборудования и немалых временных затрат. 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 лечебных мероприятий.

На сегодняшний день существует большое количество препаратов для лечения ГВИ [49, 50, 64, 180]. Но многие из них имеют ограничения по применению у маленьких детей, обусловленные недостаточной изученностью их влияния на организм ребенка или наличием побочных эффектов. При планировании лечебных мероприятий необходимо учитывать возрастные особенности течения острого герпетического стоматита (ОГС) у детей. Существует мнение о том, что нарушение целостности СОПР прорезывающимися временными зубами способствует возникновению заболевания и осложняет его клиническое течение у детей раннего возраста [20]. 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 и 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 (2011) исследовали вопросы эпидемиологии герпетических поражений у детей г. Винницы и Винницкой области [100-102], Ищейкин К. Е. и соавторы (2011) – у детей г. Полтавы [155], Гевкалюк Н. А. (2008-2010) – у детей г. Ивано-Франковска [24, 25], Белоусова Л. Г. (1992-1997) – у детей г. Самары [12].

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 заболевания у детей с различной соматической патологией: с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта, с тонзиллитом, с осложненным аллергологическим анамнезом и др. [3, 23, 44, 51, 66, 81]. В ряде публикаций внимание уделяется изучению особенностей клиники, диагностики и лечения микст-инфекций, когда вирус простого герпеса (ВПГ) ассоциирован с грибами, другими герпесвирусами и микроорганизмами [86, 89, 91, 96, 97, 115, 121, 122, 169, 172].

Для местной терапии герпетических поражений полости рта и челюстно-лицевой области внедряются различные противовирусные, иммуномодулирующие средства, препараты комплексного действия, а также растительного происхождения. Шпак С. В. с соавторами (2012) исследовали использование экстракта жидкого «Стоматофит А» для лечения ОГС у детей 3-4 лет [161]. Имеются публикации, свидетельствующие об эффективности таких препаратов, как пенцикловир, «Вратизолин», «Вирогель», «Холисал» в терапии герпетических стоматитов [63, 134, 136, 146, 153, 154, 183, 205]. Имеются данные о положительной роли смеси лизатов бактерий «Имудон» в комплексном лечении ОГС [41, 42, 120]. Многие современные препараты для лечения герпетической инфекции (например, пенцикловир, докозанол)

имеют существенные возрастные ограничения из-за наличия нежелательных лекарственных реакций и широкого спектра противопоказаний, поэтому не могут быть использованы у детей [157].

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы кафедры стоматологии детского возраста Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Разработка и апробация новых методик лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у детей Донбасса» (№ госрегистрации 0109U008706, шифр темы: УН 10.07.04), в которой Дегтяренко Е. В. является соисполнителем. Диссертант выполняла фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный разделу заболеваний слизистой оболочки полости рта, в частности диагностике и лечению острого герпетического стоматита.

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.

Для достижения поставленной цели были последовательно решены следующие **задачи**:

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 работы

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 ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО.

Методология и методы исследования

При выполнении работы использовали следующие методы исследований:

- эпидемиологический (ретроспективный) – анализ листов 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 диссертации

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 исследования

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 ФИПО, на кафедре педиатрии № 3 Государственной

образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет 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.

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.

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиологическая характеристика герпетических стоматитов

Заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, являются одними из наиболее распространенных. Экспертами ВОЗ представлена общая эпидемиологическая картина, свидетельствующая о 90% инфицированности населения планеты ВПГ типа 1 и 2 [4, 11, 15, 35, 46, 49, 53, 69, 149, 167, 168, 175, 191, 215, 220]. По данным разных авторов ГВИ клинически проявляется у инфицированных в 20-70% случаев. Это определяет огромную медико-социальную значимость проблемы [11, 30, 35, 49, 53, 111, 124, 149].

Острый герпетический стоматит – одна из самых частых форм первичной герпетической инфекции. ОГС, безусловно, занимает первое место среди всех заболеваний СОПР у детей [8, 56, 73, 125].

По данным зарубежных эпидемиологических исследований первичный герпетический гингивостоматит, как правило, встречается у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Распространенность герпетических стоматитов не зависит от пола, расовой принадлежности, времени года и географии [171, 175, 184, 196, 218].

Исследователи России, Украины и Белоруси занимались изучением эпидемиологии герпетических стоматитов, однако все существующие исследования не отражают современных данных [113]. Бинцаровская Г. В., изучая эпидемиологию ОГС у детей в 1971-1975 гг., установила, что заболеваемость ОГС составила 167-247 случаев на 10 тысяч детей. Самую

высокую заболеваемость ОГС автор отмечала в возрасте от 1 до 2 лет. Чёткой зависимости ОГС от времени года не было выявлено [13].

По исследованиям Виноградовой Т. Ф. и Мельниченко Е. М. (1983), а также ряда других авторов ОГС встречается чаще кори, скарлатины, эпидемического паротита и составляет около 80% случаев среди всех стоматитов у детей [20, 38, 92, 141]. Это делает тему герпетического стоматита актуальной. С возрастом число обращений по поводу ГС постепенно снижается. Так, по данным Луцкой И.К. и соавторов (2018) число обращений по поводу ГС у взрослых составляет 5,5%, а по поводу герпетического хейлита – 6,0% от всех обращений [75].

При анализе историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в детской городской инфекционной больнице № 1 г. Самары в 1992-1997 гг. установлено, что наиболее многочисленную группу пациентов с ОГС составили пациенты в возрасте 1-3 лет, на их долю приходилось более половины случаев [12].

Следует отметить, что из-за отсутствия обязательной регистрации всех ГВИ картина эпидемиологических сведений по данному вопросу неполная. Так в США и в странах Западной Европы только делаются попытки регистрации и учета этих инфекций. Из ГВИ в Российской Федерации ведется учет лишь ветряной оспы, цитомегаловирусной инфекции и генитального герпеса. Было проведено исследование, посвященное изучению эпидемиологических особенностей герпетической инфекции и совершенствованию эпидемиологического надзора за ней в Белгородской области. Среди населения данного региона широта распространения ГВИ составила 97,7%, что также подтверждает высокую значимость изучения этого вопроса [158].

На территории Украины при эпидемиологическом анализе заболеваемости герпетическими стоматитами в г. Ивано-Франковск (1998-2000 гг.) Гевкалюк Н. А. было выявлено, что ОГС занимает третье место

после гриппа и ветряной оспы среди всех детских инфекционных заболеваний и первое место среди всех заболеваний СОПР. Заболеваемость ОГС среди всех стоматитов в разные годы наблюдения составила 70,1-78,6% [24, 25]. В данном исследовании также была отмечена высокая уязвимость именно детей раннего возраста: 50,6% случаев ОГС приходилось на возрастную группу 1-3 года. Установлено, что наиболее часто встречающейся клинической формой ОГС являлась среднетяжелая ($72,41 \pm 0,84\%$), а пик заболеваемости ОГС приходился на летние месяцы (июль, август) [24, 25].

Анализ структуры заболеваемости стоматитами в г. Виннице и в Винницкой области в 2004-2005 гг. определил, что ОГС составляет 66,85% среди всех стоматитов. При посезонном анализе частоты заболеваемости ОГС Поповой Е. И. выявлено, что наибольшее число случаев приходится на осень и лето. Изучение автором распространенности ОГС и рецидивирующего герпетического стоматита (РГС) в зависимости от пола не выявило существенных отличий [101, 102]. При анализе структуры заболеваемости стоматитами в 2011 г. в г. Виннице заболеваемость ОГС также была высокой и составляла 65,92%, что соответствует первому месту среди всех обращений по поводу стоматитов. Посезонный анализ заболеваемости ОГС как в 2005, так и в 2011 г. выявил наибольшее количество заболеваний осенью, а наименьшее – зимой. Максимальная заболеваемость ОГС наблюдалась в возрасте 1-2 года и составляла в 2005 г. 50,99%, в 2011г. – 49,81% случаев [100, 101].

Анализ структуры заболеваний СОПР у детей г. Полтавы с 2008 по 2010 гг. продемонстрировал, что у пациентов в возрастной группе 1-3 года преимущественно диагностируется ОГС (83%), а в следующей возрастной группе до 7 лет преобладал РГС (60%) [155].

Таким образом, эпидемиологические исследования герпетических стоматитов свидетельствуют о том, что ОГС – это наиболее часто

встречающееся заболевание СОПР у детей. Авторы научных работ сходятся во мнении, что чаще всего ОГС встречается в возрастной группе 1-3 года.

Следует отметить, что на территории г. Донецка и Донецкой области вопросы эпидемиологии герпетической инфекции являются не изученными. В г. Донецке исследования, посвященные изучению распространенности герпетических стоматитов, не проводились.

1.2. Основные аспекты этиопатогенеза и особенности клинического течения острого герпетического стоматита у детей

Возбудителем герпетического стоматита является широко распространенный в природе ДНК-содержащий вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1, HSV-2) семейства *Herpesviridae*, подсемейства α -герпесвирусов [2, 11, 15, 48, 49, 53, 72, 77, 229].

Вирус простого герпеса является облигатным внутриклеточным генетическим паразитом и репродуцируется в ядре инфицированных клеток. Он вызывает быструю дегенерацию и гибель пораженных клеток, т. е. обладает выраженным цитопатическим действием. ВПГ наделяет зараженную клетку новыми антигенными свойствами, благодаря чему она становится объектом иммунологической атаки [11, 15, 48, 207].

Источником инфекции являются больные в острой фазе заболевания либо во время рецидива, а также вирусоносители [6, 11, 15, 30, 48, 49, 53, 77, 111, 124, 149, 152]. Вирусы герпеса распространяются в популяции как горизонтальным (от человека к человеку), так и вертикальным (от матери к плоду или новорожденному) путями [56, 140]. Горизонтальная передача возбудителя возможна, прежде всего, аэрозольным путем – наиболее распространенным является воздушно-капельный, несколько реже наблюдается воздушно-пылевой [11, 48, 49, 53, 56, 77, 111, 124, 140, 149, 230]. Заражение также возможно контактным путем: прямым и

опосредованным [10, 11, 48, 49, 53, 56]. При этом факторами передачи инфекции могут быть биологические жидкости (слюна, кровь и др.), различные органы и ткани, используемые для трансплантации, а также контаминированный вирусами медицинский инструментарий, в том числе и стоматологический [11, 27, 48, 49, 53, 77, 149, 206, 207].

При инфицировании первичная репродукция вируса происходит в эпителии слизистых оболочек и кожи [11, 48, 72, 214, 229]. Распространение вируса в организме происходит гематогенным, лимфогенным и невrogenным путями. Вирус простого герпеса имеет тропизм к тканям эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки и нервная система) [11, 15, 27, 48, 49, 53, 77, 149, 206, 214]. При этом вирус может поражать практически все органы и ткани человеческого организма: центральную и периферическую нервную систему, печень и другие паренхиматозные органы, глаза, кожу и слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, половых органов и дыхательной системы, эндотелий сосудов, клетки крови (эритроциты, тромбоциты, Т-лимфоциты). Это обуславливает значительный клинический полиморфизм заболеваний [4, 6, 11, 15, 48, 49, 53, 77, 149, 207].

Различают острую и хроническую формы герпесвирусной инфекции [11, 15, 48, 49, 53, 77, 149]. Первичная инфекция развивается при первичном контакте восприимчивого организма с возбудителем. Характер первичной инфекции определяется иммунным статусом организма и дозой возбудителя. Первичное инфицирование чаще происходит внутриутробно или в раннем детском возрасте и у большинства протекает бессимптомно. Лишь у 1% инфицированных клиническая картина развивается сразу после заражения [11, 15, 49, 53, 77, 149]. У детей грудного и раннего возраста после исчезновения антител, полученных интерплацентарно от матери, герпетическая инфекция, как правило, протекает в виде острого герпетического стоматита [49, 53, 73, 77, 124, 149, 177, 204, 230].

ОГС, как любое инфекционное заболевание, в своем развитии претерпевает 5 периодов: инкубационный, продромальный (катаральный), развития болезни (высыпаний), угасания и клинического выздоровления (или реконвалесценции). Инкубационный период клинических проявлений не имеет и длится от 2 до 17 дней [20, 133, 148].

Клиническая картина ОГС складывается из общих и местных симптомов, в зависимости от степени выраженности которых, различают три формы ОГС: легкую, среднетяжелую и тяжелую [20, 133, 148, 153]. Анализ температурной реакции пациентов показал, что у 100% детей с ОГС заболевание возникало на фоне повышенной температуры, причем у детей со среднетяжелой формой температура тела была 38-39° С, а с тяжелой формой – 39-40° С [51].

Диагностика местных проявлений ОГС основывается на выявлении триады основных клинических симптомов – пузырьково-эрозивных элементов поражений, гингивита и регионарного лимфаденита [32]. Изучение симптомов ОГС показало, что у всех детей с этой патологией выявляется регионарный лимфаденит. Это объясняется тем, что после попадания вируса герпеса в организм происходит его размножение в близлежащих лимфатических образованиях [20, 148, 156].

При герпетической инфекции происходит нарушение взаимодействия свертывающей и антисвертывающей систем крови, что обуславливает выраженный симптом кровоточивости СОПР, десен, слизистой носа. Нарушения гомеостаза могут приводить к внутрисосудистому тромбообразованию. Некротические участки в органах и тканях возникают в результате непосредственного цитопатического действия вируса и капиллярного тромбообразования [20].

При легкой форме ОГС общее состояние ребенка страдает незначительно, интоксикация слабо выражена. В полости рта появляются отек и гиперемия десны (локализованный катаральный гингивит). Число

элементов поражения в полости рта при легкой форме ОГС – 5-6. Чаще всего высыпания локализуются на слизистой оболочке губ, щек, языка, неба, подсыпания для легкой формы не характерны. После полной эпителизации эрозий гингивит сохраняется еще 2-3 дня [20, 32, 73, 140, 148].

Среднетяжелая форма ОГС характеризуется симптомами интоксикации. При данной форме ОГС чаще выявляется генерализованный острый катаральный гингивит ($95\pm 5\%$). Некоторые исследователи наблюдали у 51,9% больных среднетяжелым течением ОГС язвенную форму гингивита. Численность элементов поражения в полости рта 10-15 [51, 162]. Элементы поражения также могут располагаться на коже околоротовой области и красной кайме губ у 67,9% больных детей [162]. При среднетяжелой форме ОГС возможны двух- трехкратные подсыпания, что обуславливает появление симптома ложного полиморфизма [20, 31, 32, 51, 152]. Возможно слияние элементов поражения с образованием крупных эрозий. Длительно сохраняется гингивит и выраженная кровоточивость десны, а также лимфаденит [20, 32, 73, 140].

Тяжелая форма ОГС характеризуется выраженным нарушением общего состояния. Уже в продромальном периоде отмечается подъем температуры до значительных цифр, лимфаденит подчелюстных и шейных лимфоузлов, выраженный генерализованный гингивит. Возможно развитие тяжелого язвенно-некротического гингивита. Для тяжелой формы ОГС характерны многократные подсыпания, в результате чего в разгар заболевания число элементов поражения, находящихся на разных стадиях развития, может достигать 100. Высыпания могут располагаться помимо полости рта и околоротовой области, на коже век, мочках ушей, пальцах рук и других участках [20, 32, 51, 73, 140, 148].

Помимо классического течения герпетическая инфекция может протекать атипично, что затрудняет диагностику. Среди атипичных форм выделяют зостериформную, abortивную, отёчную, элифантасоподобную,

язвенную, мигрирующую, геморрагическую, геморрагически-некротическую, диссеминированную формы [40, 106]. Виноградова Т.Ф. (1983) описывает катаральный тип ОГС, при котором отмечается яркая гиперемия СОПР и десны, кровоточивость, однако везикулярные элементы поражения отсутствуют [20].

Большинство авторов указывают, что наиболее часто встречающейся формой ОГС является среднетяжелая [12, 25, 89]. Изучение клинических особенностей у больных, находящихся на стационарном лечении, позволило выявить, что наиболее тяжелые формы заболевания наблюдались при аллергической настроенности организма (44,2%) и частых простудных заболеваниях (23,1%). Патология беременности, экстрагенитальные заболевания матери, кормление грудным молоком менее 6 месяцев и искусственное вскармливание приводили к тяжелому течению инфекции [12, 25]. Неблагоприятное влияние на течение ГВИ оказывают плохие жилищно-бытовые условия [25].

Исследованием герпетической инфекции у новорожденных занимались отечественные и зарубежные авторы [9, 65, 69, 190, 193, 194]. У недоношенных детей, находящихся на стационарном лечении, ОГС регистрировался в 2 раза чаще по сравнению с доношенными. Проявление герпетической инфекции у малышей с общесоматической патологией является следствием как врожденной (37,57%), так и приобретенной (в интра- и постнатальных периодах) инфекции (62,43%). Из клинических особенностей обращает на себя внимание ранняя манифестация инфекции (происходит в первые две недели), наблюдаемая чаще на фоне нормальной или субфебрильной температуры тела, а также локализация единичных участков некроза эпителия в задних отделах полости рта – на мягком небе, границе мягкого и твердого неба, небных дужках и языке [9].

Имеется исследование зарубежных авторов, в котором приводится информация о схожести клинического течения первичного герпетического

гингивостоматита у детей с бактериальным и энтеровирусным фарингитом. Авторы указывают на наличие эрозий в полости рта, как в его передней, так и в задней частях [176].

Обследование детей из группы риска возможного перехода ОГС в хроническую форму по типу РГС позволило выявить у этих детей особенности клинического течения острой инфекции. ОГС у них протекал при более высокой и длительной температурной реакции, элементы поражения на слизистой сочетались с поражением кожи в 92% случаев [85].

Изучение особенностей клинического течения ОГС у детей школьного возраста показало, что у них чаще всего регистрируется небольшое количество герпетических высыпания на СОПР, не наблюдается склонность к слиянию эрозий, а язвенно-некротические поражения локализуются не только на деснах, но и в области прорезывающихся постоянных моляров и в ретромоллярной области [45, 176].

Изучались особенности клинического течения ОГС у пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (в том числе, дисбактериозами, гельминтозами), у детей, страдающих аллергическими заболеваниями [3, 66, 116, 159]. ОГС у детей с колонизацией слизистой *Helicobacter pylori* протекал более тяжело и длительно [159]. В отдельную категорию выделяют такое инфекционно-аллергическое заболевание как герпесассоциированная многоформная эритема, которое требует особого междисциплинарного подхода к диагностике и лечению [87, 198].

Хроническая форма герпетической инфекции может быть латентной, персистирующей и реактивированной, в челюстно-лицевой области она проявляется в виде РГС и герпеса губ [53, 111, 124, 204]. В качестве факторов, способствующих рецидиву, выступают различные нарушения в работе иммунной системы, болезни крови, применение иммунодепрессантов, местная травма, солнечное облучение, перегрев и переохлаждение, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), а также другие инфекции,

патология лор-органов, стрессы, нарушение работы эндокринной системы и др. [32, 73, 199].

ВПГ способен максимально проявлять свои свойства в условиях иммунодефицита, его жизнедеятельность направлена на индукцию этого состояния и обеспечение эффективной репродукции. Основным механизмом иммуносупрессии этого вируса является способность поражать иммунокомпетентные клетки [11, 15, 48, 77, 124, 127, 148]. Одним из результатов иммуносупрессивного действия ВПГ является инфицирование зараженного организма другими герпесвирусами и активация бактериальной и грибковой флоры, что приводит к значительному утяжелению течения ГВИ [11, 49, 53, 111, 124].

Несмотря на то, что современная наука располагает информацией о строении, свойствах, путях передачи ВПГ ряд вопросов патогенеза ГВИ исследован недостаточно. Многообразие клинических проявлений и наличие атипичных форм герпетической инфекции требует детального изучения особенностей клинического течения для повышения качества клинической диагностики.

1.3. Современные методы лабораторной диагностики герпетического стоматита

Современная медицина располагает следующими основными методами диагностики герпетической инфекции: вирусологические, микроскопические, молекулярно-генетические, иммунохимические, серологические [53, 130, 202]. Эти методы имеют разную степень чувствительности, достоверности и специфичности, обладают определенными преимуществами и недостатками.

Так, вирусологический метод из-за длительного срока выполнения, трудоемкости и необходимости специализированного дорогостоящего оснащения в практической медицине почти не используется [49, 192, 202].

На сегодняшний день часто используемым методом диагностики герпетической инфекции является такой метод ДНК-диагностики, как полимеразная цепная реакция (ПЦР). Широкую популярность ПЦР приобрела благодаря своей скорости и надежности, высокой чувствительности и специфичности [49, 53, 76, 77, 126, 186, 189, 195, 221]. Наиболее точной является методика ПЦР в реальном времени (real time ПЦР) [33, 53, 76, 178, 179, 227]. ПЦР широко применяется в стоматологической практике [89, 102, 114, 126, 142, 150, 186]. Так, Мозговая Е. Н. (2010) установила зависимость уровня вирусной активности в ротовой жидкости от степени тяжести герпетической инфекции [89].

Серологические методы (реакции нейтрализации, связывания комплемента, гемагглютинации, иммунофлюоресценции и др.) позволяют оценить характер и напряженность специфического гуморального иммунитета [33, 35, 53, 76, 77, 113, 126, 142, 221].

В практическом здравоохранении применение вирусологических и серологических методов диагностики затруднено вследствие того, что с их помощью результаты, как правило, получают к концу заболевания [38].

К микроскопическим методам исследования относят цитологическую диагностику с помощью светового микроскопа и электронную микроскопию [20, 49, 53, 76, 77, 111, 114, 126]. Доступным для врача и абсолютно безвредным для пациента, дающим при необходимости возможность многократного повторения, является цитологический (морфологический) метод [20, 49, 53, 77, 89, 102, 105, 187, 209]. Он проводится с помощью световой микроскопии биоматериала (соскоб или мазок-отпечаток с пораженного участка) после его окрашивания на предметном стекле. Диагностика герпетической инфекции при морфологическом методе базируется на обнаружении характерных гигантских многоядерных клеток (ГМК) и внутриядерных включений [20, 49, 53, 77, 89, 102, 105, 209].

Цитологический метод позволяет оценить морфологические, тинкториальные особенности клеток и их компонентов, определить стадию развития элементов поражения и оценить динамику заживления при герпетической инфекции [20, 53, 77, 90, 102, 111, 114, 143, 202]. При исследовании мазков-отпечатков с элементов поражения выделяют следующие морфологические стадии их развития: дегенерации или типичных клеточных повреждений, дегенерации и неспецифического воспаления, регенерации, эпителизации [20, 111, 202].

На стадии дегенерации под микроскопом наряду с неизмененными клетками плоского эпителия нередко можно увидеть разрушенные клетки в виде единичных ядер и остатков протоплазмы. Определяются также гигантские многоядерные клетки (характерные для вирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек), которые имеют округлую или неправильную форму, их цитоплазма голубого или фиолетового цвета. Количество ядер в этих клетках – 2 и более. В ряде случаев в ГМК определяются внутриядерные включения [20, 77, 143, 168, 208, 209], которые некоторые авторы называют тельцами Каудри [208]. Гигантские многоядерные клетки выявляют при острой и хронической рецидивирующей инфекции [20, 53, 77, 143, 209].

Для стадии дегенерации и неспецифического воспаления характерно практически полное отсутствие целых эпителиальных клеток. Все поле зрения покрыто детритом, остатками клеточных элементов. Наблюдают обилие микроорганизмов, большое количество лейкоцитов, явления незавершенного или извращенного фагоцитоза [20].

В стадии регенерации появляются молодые эпителиальные клетки и юные формы лейкоцитов. Все клетки приобретают полноценную морфологическую структуру, некоторые активно фагоцитируют, а количество микроорганизмов значительно уменьшается [20].

При активной эпителизации препараты характеризуются небольшим количеством (1-5 в поле зрения) клеточных элементов. Выявляются

морфологически полноценные лейкоциты, единичные молодые эпителиальные клетки и отдельные микроорганизмы кокковой группы [20].

Цитологический метод информативный, простой, доступный, рассматривается как экспресс-метод, поскольку результаты исследования готовы через 2-3 часа. Метод нашел широкое применение в стоматологии при проведении дифференциальной диагностики в сложных случаях и для оценки эффективности лечебных мероприятий при герпетическом стоматите [20, 90, 102, 105, 111, 114, 143].

Однако, авторы исследований, посвященных герпетическим стоматитам, проводят цитологический анализ только элементов поражения. Основными же клиническими проявлениями ОГС в полости рта, как известно, являются два ведущих симптома: высыпания (эрозии), исследованию которых уделяется достаточно внимания, и поражение десны – гингивит [20, 32]. Несмотря на то, что цитологический метод широко используется в изучении состояния тканей пародонта в норме и при диагностике гингивита и пародонтита [19, 43, 58, 98], в литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что проводилось изучение цитогрaмм десны при остром герпетическом стоматите.

Сочетание цитологического (морфологического), ПЦР и серологического методов дает возможность уверенно диагностировать и составлять комплексную картину об инфекционном процессе [36].

Таким образом, современная медицина располагает большим арсеналом методов диагностики ГВИ. В стоматологической практике наиболее часто используют ПЦР, микроскопию и реже серологические методы. Цитологический метод сохраняет свою актуальность в практическом здравоохранении в целом и в стоматологии в частности.

1.4. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у детей при герпетическом стоматите

Полость рта представляет собой экологическую систему, в которой внешние факторы взаимодействуют с внутренними (пародонт, ткани зуба, бактериальное сообщество, локальная иммунная система, эпителий слизистой оболочки полости рта, слюна и т.д.) и находятся в динамическом равновесии [22, 34, 82, 118, 222].

Резидентную (постоянную) микрофлору полости рта составляют бактерии, актиномицеты, спирохеты, грибы, простейшие, а также вирусы. Видовой и количественный состав микрофлоры существенно зависит от конкретного места обитания в полости рта [62, 84, 223]. Это обусловлено анатомическим и гистологическим разнообразием различных участков полости рта: наличием твердых (зубы) и мягких (слизистая) тканей и отличием гистологического строения различных типов слизистой оболочки – покровная (щеки, губы, дно полости рта и др.), жевательная (твердое небо, десна) и специализированная (дорсальная поверхность языка) [32].

Нормальная микрофлора полости рта представляет собой один из защитных факторов [34, 62, 223]. Благодаря синтезу молочной кислоты многие представители аутофлоры (в первую очередь стрептококки и лактобациллы) оказывают антагонистическое действие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы [107].

Огромную роль в местном иммунитете играет защитная функция слюны, которая обеспечивается благодаря специфическим и неспецифическим факторам. Неспецифическую резистентность полости рта формируют такие факторы слюны как лизоцим, лактоферрин и др. [16, 197].

Лизоцим является важнейшим из неспецифических факторов местного иммунитета слизистых оболочек. Он представляет собой фермент, который приводит к гибели бактериальной клетки [14, 16, 164, 197, 212]. Определение

содержания лизоцима в биологических жидкостях (в том числе в ротовой жидкости) при различных заболеваниях предоставляет возможность для разработки новых методов диагностики и лечения [29]. Концентрация лизоцима в слюне взрослых людей колеблется от 59 до 139 мкг/мл [83]. Активность лизоцима слюны по данным Тарасенко Л. М., Непорады К. С. (2008) составляет 0,1 мкмоль/л [14]. Установлено, что содержание лизоцима в слюне здоровых детей 1-3 лет составляет $42,4 \pm 0,8$ мкг/мл. [163]. Выявлено снижение содержания лизоцима в ротовой жидкости детей в возрасте 3-4 лет с диагнозом ОГС средней степени тяжести до уровня $24,8 \pm 2,2$ мг/л [161].

Достаточно изучен один из наиболее эффективных клеточных факторов неспецифической противовирусной защиты интерферон [82, 83].

Одним из главных факторов защиты в слюне является иммуноглобулин А (IgA). Существует два вида молекул IgA: сывороточный и секреторный иммуноглобулины. SIgA-антитела поддерживают целостность слизистых оболочек полости рта. Они лимитируют адгезию микробов к поверхности эпителия и зубов, обуславливают нейтрализацию энзимов, токсинов, а также вирусов. Считается, что эти антитела действуют синергически с другими антибактериальными факторами (лизоцим, лактоферрин и др.) Секреторный IgA (SIgA) способен также предотвращать проникновение различных антигенов в слизистую полости рта [1, 14, 16, 83, 212, 213]. Содержание секреторного IgA в смешанной слюне человека согласно данным Мащенко И. С., Корсак Я. В. (2000) составляет $0,9 \pm 0,06$ г/л [14]. Имеются также данные о содержании SIgA в слюне у здоровых детей 1-17 лет: $207,5 \pm 92,2$ ЕД/мл [163, 164]. Концентрация секреторного IgA в слюне увеличивается с возрастом, у взрослых она составляет от 4,5 до 30,86 мг% [83].

По данным ряда авторов именно лизоцим и SIgA являются главными факторами неспецифической резистентности СОПР [16, 164, 212].

Между микрофлорой полости рта и защитными факторами организма существует постоянное равновесие, которое часто нарушается вследствие

размножения и ускоренного развития микробов, возникающего в результате ослабления факторов общей и особенно местной иммунной защиты. Нарушение равновесия приводит к развитию патологических процессов в полости рта [206].

В развитии герпетической инфекции полости рта большое значение имеют структура СОПР у детей в различные возрастные периоды и активность местного тканевого иммунитета. Наибольшая распространенность ОГС в период 1-3 лет может быть обусловлена следующими факторами: исчезновением материнских антител, полученных интерплацентарно; отсутствием зрелых систем специфического иммунитета; ведущей ролью неспецифической защиты, которая еще несовершенна в этом возрасте; возрастными особенностями строения СОПР, высокой проницаемостью в этот период гистогематических барьеров. Определяющими среди них являются: тонкий эпителиальный покров с низким уровнем гликогена и рибонуклеиновых кислот, рыхлость и низкая дифференцировка базальной мембраны и волокнистых структур соединительной ткани (обильная васкуляризация, высокий уровень содержания тучных клеток с их низкой функциональной активностью и т.д.) [20, 32, 73].

Нарушение целостности СОПР прорезывающимися зубами также может выступать фактором, способствующим проникновению ВПГ в организм с последующим развитием ОГС [20, 191].

Исследования неспецифической иммунологической реактивности при герпетическом стоматите выявили нарушение защитных барьеров организма, которые коррелировали с тяжестью болезни и периодами ее развития. Так, при легкой форме ОГС защитные функции слюны хорошо выражены. Отмечающиеся незначительные ухудшения показателей иммунитета уже в период клинического выздоровления возвращаются к норме. Тенденция к снижению лизоцима в слюне слабо выражена [20, 39].

Среднетяжелая и особенно тяжелая формы стоматита приводят к угнетению естественного иммунитета. Снижение содержания лизоцима в слюне более значительное, чем при легкой форме стоматита [39].

Тяжелая форма ОГС характеризуется чрезвычайно выраженными изменениями показателей иммунитета, а концентрация лизоцима резко снижена.

Установлено, что иммуносупрессия выступает одним из основных факторов реализации ГВИ [40]. Поэтому крайне важным является изучение состояния местного иммунитета слизистой полости рта: определение содержания лизоцима, уровня иммуноглобулинов (в частности, SIg A) в ротовой жидкости.

Для определения состояния неспецифической резистентности СОПР Регурецкая Н. А. (2008) использовала реакцию адсорбции микроорганизмов (РАМ) эпителиальными клетками по методике Н.Ф. Данилевского, Т.А. Биленчук (1985). Этот метод основан на цитологическом анализе мазка, что делает его достаточно доступным. Было установлено, что при рецидиве простого герпеса РАМ клетками эпителия СОПР снижена, что указывает на снижение неспецифической иммунологической резистентности СОПР. При этом степень снижения РАМ прямо пропорциональна степени тяжести патологического процесса [114].

Под влиянием различных факторов состав аутофлоры меняется, что приводит к развитию дисбактериоза. Дисбактериоз может способствовать возникновению другого заболевания, при этом отягощая течение основного. Микробный пейзаж при ГВИ изучали ряд авторов. Так, Шукурова Г. Р. (1999) при микробиологическом посеве ротовой жидкости в период высыпаний ОГС выявила выраженные изменения видового состава микрофлоры, которые свидетельствуют о ее патогенизации [162].

Значительные изменения микробного пейзажа при ОГС были также выявлены Белоусовой Л. Г. (2003). Так, на слизистой оболочке переходной

складки у больных с ОГС автором не были обнаружены лактобактерии, однако часто встречались стафилококки и грибы [12].

Многие авторы уделяют внимание ассоциированным бактериально-вирусным заболеваниям [86, 95, 169]. Активизация бактериальной флоры при вирусных инфекциях может достигать 50%, что оказывает влияние на течение и развитие осложнений основного заболевания [71]. Установлено, что на фоне вирусной патологии активизируется и грибковая инфекция. Так, Савичук Н. О. (2001) установила, что к герпетическому стоматиту может присоединяться кандидозная инфекция, которая наиболее характерна для детей в возрасте до 3 лет [121-123].

Таким образом, изучение характера и закономерностей изменения местного иммунитета при ОГС при помощи простых и доступных методов исследования является актуальным вопросом. Кроме того, выявленные изменения показателей местного иммунитета полости рта позволяют считать патогенетически обоснованным включение в комплексную схему лечения ОГС препаратов, направленных на коррекцию этих показателей. Рост микрофлоры с патогенными свойствами при герпетической инфекции и ее влияние на течение основного заболевания остро ставит вопрос детального изучения характера этой флоры и является основанием для поиска эффективных методов борьбы с сопутствующей микрофлорой для профилактики осложнений.

1.5. Современные подходы к терапии герпетического стоматита у детей

Лечение герпетического стоматита должно быть комплексным: этиотропным и патогенетическим, т. е. включать противовирусную химиотерапию и иммунотерапию, осуществляться как системно, так и местно [38, 39, 60, 74, 79, 133, 139, 144, 165]. Вопрос повышения эффективности

лечения ГС остается актуальным на протяжении длительного времени, поэтому отечественные и зарубежные авторы уделяют ему значительное внимание [59, 109, 117, 138, 200].

Общее лечение ОГС включает в себя назначение этиотропных и патогенетических препаратов [133, 139, 145, 148, 165]. Среди этиотропных противовирусных химиопрепаратов врачи чаще всего выбирают ацикловир («Виролекс», «Зовиракс», «Ацигерпин», «Герпевир», «Гевиран») [70, 74, 133, 139, 145, 148, 160, 165, 186, 188, 192, 228]. Ацикловирсодержащие препараты обладают достаточной противовирусной активностью, относительно малой токсичностью, выпускаются в различных лекарственных формах. Все это позволяет ацикловиру и сегодня оставаться стандартом противогерпетической терапии, не смотря на растущую устойчивость к нему [70, 133, 139, 145, 148, 160, 165, 173]. Перспективными противогерпетическими химиопрепаратами являются валацикловир, фамцикловир и ганцикловир [17, 54, 94, 129, 185, 216, 217, 219, 226]. Эффективным, но довольно токсичным, является препарат фоскарнет [54, 129].

Активно разрабатываются алгоритмы системного и местного использования различных лекарственных препаратов и физиотерапевтических процедур [59, 210]. Хороший эффект демонстрирует противовирусный препарат «Супер Лизин Плюс» при лечении РГС [225].

Имеется сообщение о стабилизации клинической картины при РГС, наступившей после комплексного этиопатогенетического лечения противовирусным препаратом «Фамвир», гелем «Виру-мерц Серол» и

индуктором интерферона «Кагоцел». Автор данной схемы отмечает значительную роль профессиональной гигиены в лечении герпетического стоматита [131, 132].

Белоусова Л. Г. (2003) разработала иммунопатогенетическое обоснование способа комплексного лечения ОГС у детей до 3 лет. Общее лечение включало таблетки алпизарина, свечи «Виферон», настой мелисы лекарственной и экстракт родиолы розовой. Местно при данном многокомпонентом способе лечения назначали 5% анестезиновую эмульсию, йодиол, 2% алпизариновую мазь, а в стадии эпителизации – солкосерил желе [12].

Высокий лечебный эффект продемонстрировала комбинация «Амизона» с пробиотиком «Бифиформ». В процессе лечения по данной схеме улучшались состояние микроэкологии полости рта, процессы регенерации и интерферонообразования [102-104]. Имеются сообщения о положительном влиянии пробиотиков на состояние микробиоценоза полости рта у детей при ОГС [88, 109].

Среди иммунопрепаратов, в частности, средств, замещающих дефицитные факторы иммунитета, выраженными преимуществами для лечения детей, больных ОГС, обладает "Виферон" [150]. Также хорошо зарекомендовал себя полиоксидоний [99, 110, 112, 139, 165].

Широкое применение находят препараты с двойным действием – противовирусным и иммуномодулирующим: «Амиксин», «Алпизарин», «Флоказид», «Арбидол». Для лечения ГВИ также используются «Циклоферон», «Полудан», «Гропринозин» и др. [8, 71].

Применение комплексных гомеопатических антигомотоксичных препаратов фирмы «Heel»: «Энгистол», «Лимфомиозот», «Мукоза композитум» при лечении ОГС у детей позволило сократить сроки лечения и повысить эффективность терапии [151].

Применение биологически активной добавки «Рептин-плант» (Узбекистан), а также добавки на основе Ганодермы Луцидум в комплексном лечении герпетического стоматита оказывает положительное влияние на динамику течения заболевания [78, 117].

Особое место среди препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием заняли биофлавоноиды, имеющие широкий спектр показаний – «Протефлазид» (предназначенный для внутреннего и наружного использования) и «Иммунофлазид» (сироп для детей, применяющийся внутрь) [67, 97, 108]. Доказано положительное влияние «Протефлазида» на клиническое течение, иммунологическую реактивность и динамику индукции интерферона у пациентов с герпетической инфекцией [37, 96, 97]. Использование «Флавозида» (действующее вещество протефлазид) у детей раннего возраста с ОГС повышает эффективность лечения герпетических стоматитов [5, 26].

Доказано, что в сравнении с традиционным лечением ОГС у детей прием антиоксидантов, в частности, витаминов А и С, ускоряет нормализацию исследуемых показателей и сокращает продолжительность лечения [47, 92].

Наряду с общим лечением при ГС обязательной является обработка полости рта. Местная терапия ОГС и его рецидивов должна решать следующие задачи [32, 133, 139]:

- снижение болевого симптома в полости рта;
- очищение полости рта и зубов от остатков пищи, зубного налета, некротизированных тканей, содержащих различные микроорганизмы, которые могут послужить причиной вторичного инфицирования места высыпаний и развития осложнений;
- ликвидация воспаления СОПР;
- предупреждение повторных высыпаний элементов поражения;
- стимуляция эпителизации элементов поражения.

Реализация этих задач осуществляется путем назначения комплекса препаратов различных групп, применяющихся местно последовательно один за другим: обезболивающие, антисептические, при необходимости растворы ферментов для удаления некротизированных тканей, этиотропные противовирусные, иммунокорректирующие и эпителизирующие [32, 165].

Такие антисептические средства, как фурациллин, перекись водорода хлоргексидин и мирамистин являются общепринятыми для лечения стоматита в поликлиниках [7, 32, 138].

В настоящее время существует единая концепция комплексного лечения ГВИ: местные противовирусные средства должны дополнять системное лечение. Данные исследований состояния местного иммунитета СОПР и биология вируса при формировании пузырьков предоставили патогенетическое обоснование применения топических противовирусных средств. Местное применение этих средств оказывает значительный эффект, поскольку обеспечивает высокую концентрацию и быстрый доступ лекарственного вещества непосредственно в очаг высыпаний [80, 93, 144].

В настоящее время для местной терапии герпеса предлагается большое количество противогерпетических препаратов, однако следует отметить, что многие из них запрещены к использованию в детском возрасте [93, 157, 184].

В большинстве современных противогерпетических препаратов активным веществом являются модифицированные нуклеозиды [93, 157, 203]. Наиболее известными из них являются средства на основе ацикловира [93, 157, 166, 203]. Эффективность этих топических средств доказана многими исследованиями [80, 93, 157, 181, 184, 201, 203]. Имеются сообщения о хорошем терапевтическом эффекте крема на основе комбинации ацикловира и гидрокортизона [181, 211]. Однако установлено, что в последнее время все чаще отмечается резистентность вирусов к ацикловиру [80, 93, 173, 211]. Близким по структуре к ацикловиру, но более эффективным является пенцикловир. Из недостатков данного препарата

следует отметить короткий срок действия и существенные ограничения к применению у детей (разрешен с 12 лет) [52, 136, 166, 182, 205].

Высокую клиническую эффективность демонстрируют «Вратизолин», а также средства на основе докозанола, однако они не используются в детской клинической практике [93, 154, 174, 189, 224].

Заслуживает внимания опыт применения иммуномодулирующих препаратов, применяемых непосредственно в полости рта. Доказана высокая эффективность применения поливалентного антигенного комплекса «Имудон» у детей при лечении острого герпетического стоматита и хронической кандидо-герпетической инфекции [41, 42, 120]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о положительном эффекте применения у ослабленных инфекцией детей препарата «Лисобакт», содержащего лизоцим [164].

Местное использование новой фармакологической композиции на основе силативита с триазавирином позволяет оптимизировать результаты комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ [18].

Среди топических средств на основе рекомбинантных интерферонов популярны «Вирогель» и «Виферон-мазь» [63, 93, 139]. «Вирогель» имеет уникальное свойство образовывать защитную пленку на СОПР, создавая при этом депо лекарственного препарата [63].

В России разработан новый препарат комплексного действия для лечения герпеса «Герпенокс», основу которого составляет хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином, альгинатами и ксилитом [128, 157, 165]. Активно изучается применение геля «Холисал» в комплексном лечении ОГС у детей, обладающего болеутоляющим, противовоспалительным, противомикробным действием [134, 153]. Ряд исследований свидетельствуют о высокой эффективности препаратов на основе гиалуроновой кислоты, в том числе «Генгигель» [135, 147].

Большая популярность фитопрепаратов, в том числе у стоматологов, связана с увеличением частоты развития побочных действий и аллергических реакций на синтетические препараты, а также в связи с тем, что они могут быть использованы в течение достаточно длительного времени, не вызывая при этом устойчивости микроорганизмов [28, 68]. Использование поликомпонентного препарата «Стоматофит А» оказывает комплексное действие при ОГС: сдерживает размножение патогенной микрофлоры на СОПР, снижает вероятность развития бактериальных осложнений, сокращает сроки лечения на 62% [55, 161, 165].

Имеются упоминания о возможности местного использования растительного препарата «Протефлазид» при герпетических высыпаниях различных локализаций (в том числе в полости рта при герпетическом стоматите) [55, 67, 108]. Однако эти данные недостаточны для создания целостной картины об эффективности использования данного препарата местно при герпетическом стоматите у детей.

Большинство существующих схем местного лечения ГС подразумевают многократное нанесение препаратов различного механизма действия. Многие топические противовирусные препараты имеют ограничения по возрасту и не могут наноситься на слизистые, а допустимы к использованию лишь на коже. Также следует учесть, что целенаправленному воздействию на воспаленную десну при лечении ОГС ни в одном исследовании не уделяется должного внимания.

Поэтому поиск эффективной комбинации препаратов для топического лечения ОГС у детей раннего возраста с учетом недостатков существующих схем является актуальной задачей.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Существует необходимость изучения эпидемиологии герпетических поражений полости рта для планирования и организации оказания медицинской стоматологической помощи.

2. Особую актуальность приобретает разработка и внедрение в практику врача-стоматолога таких диагностических подходов, которые позволяли бы осуществлять диагностику герпетических стоматитов быстро и малоинвазивно, предоставляя при этом комплексную информацию о текущем в полости рта процессе и проводить оценку эффективности осуществляемых лечебных мероприятий.

3. Значительный интерес представляет поиск и внедрение в практику новых препаратов или новой комбинации известных лекарственных средств, разрешенных для лечения ОГС у детей раннего возраста. При этом необходимо учитывать возрастные особенности течения ОГС у детей, а также тот факт, что нарушение целостности СОПР прорезывающимися временными зубами способствует возникновению заболевания и осложняет его клиническое течение. Наиболее актуальным является поиск лекарственных препаратов комплексного действия, сочетающих в себе несколько лечебных свойств: противовирусное, иммуномодулирующее, обезболивающее, противовоспалительное, ранозаживляющее. Это необходимо для снижения числа болезненных и пугающих ребенка нанесений лекарственных средств.

В связи с этим, исследование эпидемиологических аспектов герпетических стоматитов в г. Донецке, оптимизация лабораторной диагностики и клинико-лабораторное исследование эффективности комбинации лекарственных препаратов «Протефлазид» и «Пансорал первые зубы» имеет научное и практическое значение.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. В основу исследования положены сведения из «листок ежедневного учета работы врача стоматолога» (форма № 037/о) специализированного кабинета лечения заболеваний СОПР Детской городской стоматологической поликлиники г. Донецка, данные карт стоматологического больного (форма №043/о), результаты исследований ПЦР, иммунологического и цитологического методов исследования. Исследование проведено с 2011 по 2020 годы на кафедре стоматологии детского возраста ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО на базе ГБУ «Детская городская стоматологическая поликлиника г. Донецка».

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей в возрасте 1-3 года.

Группу сравнения составили 30 детей в возрасте 1-3 года с диагнозом ОГС, средняя степень тяжести, которые получали традиционное местное лечение по общепринятой схеме.

Основную группу исследования составили 30 детей также в возрасте 1-3 года с диагнозом ОГС, средняя степень тяжести, местное лечение ОГС, у которых проводилось предложенным нами способом с применением раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы».

Диагноз был поставлен клинико-anamnestически в соответствии с общепринятой классификацией и подтвержден методом ПЦР и цитологическим методом [20, 32].

Отбор больных в исследование осуществлялся с соблюдением принципов рандомизированной выборочной совокупности. Все родители или законные представители отобранных для участия в исследовании детей были

детально ознакомлены с задачами исследования, программой лечебно-диагностических мероприятий и дали свое письменное информированное добровольное согласие на лечение.

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.

2.1. Общая характеристика обследованных детей

Нами было проведено клинико-лабораторное обследование 40 практически здоровых детей в возрасте 1-3 года с санированной полостью рта, не болевших инфекционными заболеваниями в течение 3-5 месяцев перед обследованием, которые составили контрольную группу (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение детей по группам обследования

Название группы	Количество детей (n)
Контрольная группа здоровых детей	40
Группа сравнения – больные ОГС дети, получавшие местное лечение по традиционной схеме	30
Основная группа – больные ОГС дети, получавшие местное лечение предложенным нами способом	30

Также было проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 60 детей той же возрастной группы, больных острым герпетическим стоматитом. Больные дети были разделены на две группы в зависимости от местного лечения: 30 детей получали традиционное местное лечение по общепринятой схеме – группа сравнения; у других 30 детей лечение

проводилось предложенным нами способом с применением раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» – основная группа (табл. 1). Все больные пациенты проходили лечение на кафедре стоматологии детского возраста ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО на базе ГБУ ДГСП г. Донецка. Больных отбирали методом случайной выборки при поступлении на амбулаторное лечение.

Всем пациентам проводили общепринятое клиническое обследование. Полученные данные вносили в медицинскую карту стоматологического больного (форма №043/о), где также отмечали результаты проведенных дополнительных методов исследования. Учитывая возраст пациентов, жалобы записывались со слов родителей или других сопровождающих ребенка лиц. Фиксировали жалобы на момент обращения: наличие болезненных высыпаний в полости рта и высыпаний другой локализации, гиперемию, отек и кровоточивость десны, повышение температуры тела, наличие симптомов интоксикации. При изучении анамнеза заболевания отмечали давность появления первых клинических симптомов, которые родители связывали с данным заболеванием, а также динамику симптомов (когда первый раз поднялась температура, когда появились высыпания в полости рта и/или другой локализации, симптомы острого гингивита).

Стоматологический осмотр у здоровых и больных детей проводили в соответствии с общепринятыми стандартами. При внешнем осмотре больных пациентов учитывали окраску кожных покровов, наличие элементов поражения на красной кайме губ и в углах рта, околоушной области на других участках кожи лица и тела (наличие пузырьков, корочек, эрозий), состояние кожи вокруг элементов поражения. При обследовании детей с ОГС обращали внимание на характер регионарного лимфаденита (размеры, консистенцию, подвижность, болезненность лимфоузлов). При осмотре полости рта фиксировали характер гингивита: локализованный или генерализованный, катаральный либо с элементами изъязвления. Описывали

локализацию, количество, форму, размер, состояние краев и окружающих тканей вокруг элементов поражения на слизистой оболочке полости рта (пятна, пузырьки, эрозии, афты).

Диагноз острого герпетического стоматита выставляли на основании клинических и анамнестических данных. Подтверждали диагноз лабораторно-молекулярно-биологическим (ПЦР) и цитологическим методами. Клинически заболевание диагностировали как острый герпетический стоматит при первичном обращении к врачу-стоматологу с учетом раннего возраста и отсутствия подобного заболевания в анамнезе жизни.

Тяжесть ОГС определяли по выраженности симптомов интоксикации, характеру температурной реакции, количеству элементов поражения, характеру гингивита, наличию подсыпаний и длительности заболевания в соответствии с общепринятой клинической классификацией Виноградовой Т.Ф. [20, 32].

2.2. Эпидемиологический метод исследования

Для проведения эпидемиологического исследования источником информации об общей заболеваемости патологией слизистой оболочки полости рта 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 (стоматита) разной этиологии: вирусной, грибковой, аллергической, травматической и др.

В связи с высокой заболеваемостью герпетическими стоматитами проводили более детальное эпидемиологическое исследование ОГС и РГС, дополнительно изучая амбулаторные карты (форма № 043/о). Затем

определяли зависимость заболеваемости от месяца и сезона года, возраста и пола пациентов. 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).

Проведен анализ жалоб, анамнеза жизни и заболевания, данных об общем состоянии ребенка, состоянии кожных покровов (околоротовой области, щек, век, носа, подбородочной области, кистей, стоп, особенно в межпальцевых промежутках и ногтевом ложе), лимфатических узлов. Из амбулаторных карт ксерокопировали данные о патологических изменениях слизистой оболочки полости рта (гиперемия, отечность, наличие высыпаний, их локализация, характер, количество, болезненность, клиническая форма и локализация гингивита).

На основании анализа полученных данных в каждой возрастной группе определяли частоту ОГС различной степени тяжести, выявляли клинические особенности, регистрировали атипичные формы течения герпетической инфекции.

2.3. Методы лабораторной диагностики

2.3.1. Молекулярно-биологический метод исследования (полимеразная цепная реакция)

Забор материала для ПЦР исследования к ВПГ 1+2 производился рабочей частью стерильного одноразового зонда урогенитального универсального ультра (производства JS Medical Materials) с поверхности

хорошо выраженной эрозии в полости рта (у здоровых – с поверхности слизистой оболочки щеки). После забора материала аппликатор помещали в стерильную одноразовую пробирку со стерильным физраствором объемом 1мл и в максимально короткий промежуток времени доставляли в лабораторию для проведения ПЦР.

ДНК возбудителя герпетического стоматита (Вirus простого герпеса 1, 2 типа) с эрозии в полости рта у пациентов с ОГС выявляли методом полимеразной цепной реакции с последующей флюоресцентной детекцией результатов по конечной точке (формат «FLASH», г. Москва, Россия). Для выделения ДНК использовали комплекты реагентов ПРОБА-НК, ПРОБА-ГС и ПРОБА-РАПИД. Для проведения ПЦР анализа использовалось следующее приборное обеспечение: термостат программируемый для проведения ПЦР анализа четырехканальный «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), детектор флюоресцентный (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия). ПЦР ВПГ 1+2 проводилось в первый день обращения пациента с ОГС к врачу-стоматологу, до начала лечения для подтверждения диагноза острый герпетический стоматит. В последующие дни ПЦР не проводилась, так как нанесение любых лекарственных средств в очаг поражения искажает ее результаты, а по мере эпителизации эрозий и выздоровления пациента число вирусных частиц в очаге уменьшается, а затем они и вовсе исчезают.

1. Подготовка и проведение полимеразной цепной реакции:

1.1. Маркировали по одной пробирке со смесью для амплификации для каждого исследуемого образца, отрицательного контрольного образца («К-»), положительного контрольного образца («К+») и две нормировочные пробирки для контроля фона флуоресценции («ФОН»).

1.2. Встряхивали пробирку с раствором Таq-полимеразы в течение 3-5 сек и центрифугировали в течение 1-3 сек на центрифуге.

1.3. В каждую пробирку (за исключением пробирок «ФОН»), не повреждая слой парафина добавляли, по 10 мкл раствора Taq-полимеразы. В пробирки, маркированные «ФОН», добавляли по 10 мкл ПЦР-буфера.

1.4. Добавляли в каждую пробирку по 1 капле (около 20 мкл) минерального масла. Закрывали крышки пробирок.

1.5. Для предотвращения контаминации перед внесением ДНК открывали крышки только тех пробирок, в которые вносили данный образец, и закрывали их перед внесением следующего. По 5,0 мкл выделенного из образцов препарата ДНК вносили наконечниками с аэрозольным барьером в соответствующие пробирки для исследуемых образцов, не повреждая слой парафина.

1.6. В пробирки, маркированные «К-» и «ФОН» вносили без повреждения слоя парафина 5,0 мкл отрицательного контрольного образца, прошедшего все этапы пробоподготовки. В пробирку, маркированную «К+», без повреждения слоя парафина вносили 5,0 мкл положительного контрольного образца.

1.7. Центрифугировали пробирки в течение 1-3 сек.

1.8. Устанавливали все пробирки в амплификатор и проводили ПЦР с учётом объёма реакционной смеси, равного 35 мкл. Соответствие программ амплификации комплектам реагентов приведено в таблице (табл. 2).

Таблица 2 – Длина продуктов ПЦР-амплификации ДНК

Продукт ПЦР-амплификации	Длина продукта амплификации, пар нуклеотидов	Внутренний контроль, пар нуклеотидов
Режим амплификации 2		
Вирус простого герпеса 1,2 (HSV-1,2)	261	900

2. Регистрация и учет результатов ПЦР

Детекцию и учет результатов ПЦР амплификации ДНК проводили с помощью ПЦР-детектора согласно инструкции к прибору (пороговые значения для специфического продукта составляют 1,75-2,10, для внутреннего контроля – 2,50).

2.3.2. Изучение местного иммунитета полости рта

Ротовую жидкость для определения концентрации секреторного иммуноглобулина А методом иммуноферментного анализа (ИФА) и количественного содержания лизоцима у всех обследуемых пациентов забирали предложенным нами способом. Забор ротовой жидкости у детей раннего возраста осуществляли с помощью пипетки-контейнера для взятия капиллярной крови (производитель ООО «Аксус», г. Луганск, Украина). Пипетку-контейнер, предварительно освободив от упаковки, располагали в подъязычном пространстве ребенка и, надавив на пипетку, осуществляли забор ротовой жидкости. После этого ротовую жидкость переносили из пипетки-контейнера в стерильную пластиковую пробирку с пробкой путем выдавливания содержимого в пробирку. Процедуру повторяли до тех пор, пока не получали необходимое для исследований количество ротовой жидкости.

2.3.2.1. Иммуноферментный анализ

Определение концентрации SIgA в ротовой жидкости осуществляли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия) в соответствии с инструкцией к методике. Определение содержания SIgA в ротовой жидкости больных осуществлялось три раза: до начала лечения; на третий и шестой

дни лечения для наблюдения за динамикой изменения этого показателя неспецифической резистентности. В контрольной группе здоровых детей исследование проводилось однократно, показатели этой группы брали в качестве возрастной нормы.

2.3.2.2. Определение концентрации лизоцима в ротовой жидкости

Количественное содержание лизоцима в ротовой жидкости определяли методом диффузии в агар (1966), который основан, на том, что лизоцим диффундируя из лунок, лизирует взвешенный тест-микроб *Micrococcus Lysodeikticus*. Лизоцим способен расщеплять полисахариды клеточной оболочки бактерий *Micrococcus Lysodeikticus*. Определение содержания лизоцима в ротовой жидкости у больных ОГС детей осуществлялось три раза: до начала лечения; на третий и шестой дни лечения для наблюдения за динамикой изменения этого показателя неспецифической резистентности. В контрольной группе здоровых детей исследование проводилось однократно. В нашем исследовании в качестве возрастной нормы брали показатели содержания лизоцима в ротовой жидкости здоровых детей контрольной группы.

2.3.3. Цитологическое исследование

Для морфологической верификации диагноза и оценки динамики заживления в участках эрозии и гингивита при ОГС использовали оптимизированный метод цитологической диагностики.

Нами был предложен метод оптимизации цитологической диагностики ОГС, предполагающий забор материала для цитологического исследования с двух участков пораженной слизистой оболочки и анализ этого материала по оригинальному алгоритму. Проводилось цитологическое исследование двух

видов материала, полученных с различных участков СОПР, наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс при ОГС. Первый материал был получен с эрозии, расположенной на покровном типе слизистой оболочки полости рта (губы, щеки), второй – с пораженной десны (жевательный тип слизистой).

В качестве контрольной группы исследований применялось цитологическое исследование участков интактной слизистой оболочки полости рта покровного и жевательного типов. В контрольной группе здоровых детей цитологическое исследование проводилось однократно. Цитологический мониторинг у больных ОГС пациентов проводили три раза: до начала лечения, на третий и шестой дни лечения.

Забор материала осуществляли методом поверхностной биопсии (Камаев М.Ф., 1970) [57]. Техника метода поверхностной биопсии состоит в том, что материал для исследования берется путем легкого соскоба шпателем поверхностного слоя поврежденной слизистой. Полученный таким образом материал переносили на предварительно обезжиренное предметное стекло, производили тонкий мазок, высушивали на воздухе, фиксировали в 95% этиловом спирте в течение 10 минут и окрашивали по Романовскому-Гимзе.

Микроскопию препаратов проводили под микроскопом Olympus BX40F-3.

В каждом цитологическом препарате учитывали количественное соотношение эпителиоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов в перерасчете на 100 клеток.

Оценка каждой из двух полученных от одного пациента цитограмм велась по единому оригинальному алгоритму анализа, который включал несколько этапов.

На первом этапе подсчитывали число неповрежденных и поврежденных эпителиальных клеток (с признаками деструкции, дегенеративно измененных). Оценивали форму и размеры эпителиальных

клеток, форму, размеры ядра (ядер при наличии нескольких), давали характеристику цитоплазмы клеток. Отмечали наличие или отсутствие в препарате гигантских многоядерных клеток. Соотношение здоровых эпителиальных клеток к поврежденным служило критерием определения активности процессов регенерации эпителия.

На втором этапе оценивали клетки соединительнотканной популяции: общее число лейкоцитов, количество неизмененных и разрушенных нейтрофилов, фагоцитов, лимфоцитов, моноцитов. Оценивали наличие или отсутствие в препарате эритроцитов.

На третьем этапе оценивали состояние клеточного звена местного иммунитета на основании цитологического исследования с последующим определением индексов соотношения клеток СОПР.

Индекс соотношения эпителиальных клеток и лейкоцитов (ИСЭЛ) определялся как соотношение общего количества эпителиальных клеток (V_e) в цитограмме и лейкоцитов (V_l):

$$\text{ИСЭЛ} = \frac{V_e}{V_l}$$

У здоровых детей ИСЭЛ колеблется в пределах 8,9-12,1. При воспалительных процессах он снижается в 2-20 раз.

Индекс соотношения нейтрофильных лейкоцитов (ИСНЛ) определяется путем подсчета неизмененных (V_{nn}), фагоцитирующих ($V_{нф}$) и разрушенных ($V_{нр}$) нейтрофильных лейкоцитов в цитограмме:

$$\text{ИСНЛ} = \frac{V_{nn} + V_{нф}}{V_{нр}}$$

У здоровых детей ИСНЛ колеблется в пределах 5,9-9,0. При острых воспалительных процессах показатели индекса снижаются [137].

Далее оценивали неспецифическую резистентность на основании реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия СОПР. В препарате подсчитывали количество кокков, адсорбированных на поверхности

эпителиальных клеток. РАМ рассчитывали на 100 эпителиальных клеток. Выявляли 4 группы клеток (табл. 3):

Таблица 3 – Группы клеток при расчете РАМ

Номер группы клеток	Характеристика клеток и количество адсорбированных кокков на них	Характеристика реакции адсорбции микроорганизмов при оценивании
1 группа	эпителиальные клетки, на поверхности которых нет адсорбции микроорганизмов или встречаются единичные кокки;	Отрицательная РАМ
2 группа	эпителиальные клетки, на которых адсорбировано 5-25 кокков;	
3 группа	эпителиальные клетки, на которых адсорбировано 26-50 кокков;	Положительная РАМ
4 группа	эпителиальные клетки, на которых адсорбировано 51 и более кокков («муравейник»).	

Если в исследуемом материале определялось 70% и более «положительной РАМ», то функциональное состояние СОПР расценивали как хорошее; если выявлялось 31-69% «положительной» РАМ – как удовлетворительное; 30% и ниже – неудовлетворительное.

На четвертом этапе анализа цитограмм определяли количественный показатель бактериальной микрофлоры, который выражали в баллах (КПБМ): 1 – до 10, 2 – до 100, 3 – до 1000, 4 – более 1000 микроорганизмов в одном поле зрения [19]. Отмечали в материале наличие основных, наиболее часто встречающихся в полости рта морфотипов микроорганизмов: кокки, палочки, спирохеты и дрожжеподобные грибы.

Все полученные по описанной методике цитологические данные были внесены в составленную нами специальную учетную форму (рис. 1), затем обобщены и проанализированы.

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 (участок покровной СОПР)
1. Эпителиальные клетки:		
форма, размеры, ядро и цитоплазма эпителиоцитов		
наличие гигантских многоядерных клеток		
соотношение неповрежденных и поврежденных эпителиоцитов		
2. Клетки крови		
Лейкоциты:		
- Нейтрофилы неизменные и измененные		
- Фагоцитирующие клетки		
Лимфоциты		
Моноциты		
Эритроциты		
3. ИСЭЛ		
4. ИСНЛ		
5. РАМ		
6. Кол-во бактериальной микрофлоры в баллах		
7. Морфотипы микрофлоры		
кокки		
палочки		
спирохеты		
дрожжеподобные грибы		

Рисунок 1 – Учетная форма для анализа цитограмм при ОГС

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

2.4. Лечение пациентов с острым герпетическим стоматитом

Общее лечение всех пациентов с ОГС проводилось по одинаковой общепринятой традиционной схеме. В качестве противовирусного препарата применялся ацикловир детям старше 2 лет по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в сутки каждые 4 ч, детям от 1 до 2 лет – половина таблетки (100 мг) 5 раз в день на протяжении всего периода гипертермии и появления новых элементов поражения и последующих 3 дней. В качестве противовирусного и иммуностимулирующего средства назначали «Анаферон детский» детям в возрасте от 1 года и старше в 1-й день лечения назначали 8 таб. по следующей схеме: по 1 таб. каждые 30 мин в первые 2 ч (всего 5 таб. за 2 ч), затем в течение этого же дня еще по 1 таб. 3 раза через равные промежутки времени. На 2-й день и далее – по 1 таб. 3 раза/сут. Как жаропонижающее и обезболивающее применялась суспензия «Нурофен» детям 1-3 года по 5 мл 1-3 раза в сутки. Дезинтоксикационная терапия заключалась в обильном питье, диетотерапия включала высококалорийную нездражающую пищу.

Местное лечение. В зависимости от схемы местного лечения пациенты были разделены на две группы: основную и группу сравнения.

Основной группе пациентов местное лечение проводили предложенным нами запатентованным способом. Его осуществляли следующим образом: обезболивали очаги поражения на слизистой оболочке полости рта и десны гелем на основе лекарственных трав «Пансорал первые зубы». Затем слизистую обрабатывали раствором флавоноидного гликозида с противовирусным и иммуномодулирующим действием «Протефлазид». В соответствии с инструкцией, применение препарата «Протефлазид» приводит к подавлению репликации ДНК вируса, влияет на неспецифический иммунитет, улучшает резистентность слизистой полости рта к вирусам и бактериям. Флавоноидные гликозиды, содержащиеся в «Протефлазиде», подавляют вирусоспецифические ферменты ДНК-

полимеразы, тимидинкиназу и обратную транскриптазу в вирусинфицированных клетках. Это приводит к угнетению репликации вирусов. Приготовление рабочего раствора для местного использования проводили путем разведения 1,5 мл «Протефлазида» в 10 мл физиологического раствора натрия хлорида. Полученным раствором осуществляли обработку. Через 2-3 минуты очаги поражения и десну повторно покрывали тонкой пленкой геля на основе лекарственных трав «Пансорал первые зубы». Гель 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. В соответствии с инструкцией данного средства, растительные компоненты, входящие в его состав (экстракт цветков ромашки римской 0,75%, экстракт корня алтея лекарственного 0,75%, экстракт цветков шафрана посевного, ирландский мох) обладают противоотечным действием, антигистаминными свойствами, антисептическим и вяжущим эффектом. Кроме того, гель обладает обезболивающим и ускоряющим процессы эпителизации элементов поражения эффектом, позволяет купировать воспалительный процесс в участках эрозий и тканях десны, имеет приятный натуральный вкус.

В группе сравнения местное лечение осуществлялось по традиционной схеме [32]. Обезболивание СОПР осуществляли гелем «Дентол-беби 7,5%». Антисептическая обработка полости рта проводилась 0,02% раствором фурациллина. В качестве противовирусного этиотропного препарата в виде аппликаций на область высыпаний использовался Лаферон лиофилизированный порошок 1 млн МЕ (ФармБиотек НПК). Порошок разводили в 4 мл воды для инъекций, применяли по 1 мл раствора на 1 аппликацию. Для стимуляции процессов эпителизации в период угасания заболевания назначалось кератопластическое средство «Аевит».

Обработка СОПР осуществлялась 5 раз в сутки. Все больные ОГС на протяжении всего периода заболевания находились под наблюдением врача и являлись для осмотра и обработки СОПР ежедневно. Еще 4 раза обработку СОПР указанными средствами в каждой группе проводили родители в домашних условиях. Родители предварительно были подробно проинструктированы о правилах обработки СОПР. Во время ежедневного осмотра в условиях стоматологического кабинета оценивали динамику клинических проявлений и эффективность лечения. Для лабораторной оценки эффективности лечения до лечения, на третьи и шестые сутки у пациентов осуществляли забор ротовой жидкости для проведения иммунологических исследований и забор материала для цитологических исследований.

2.5. Методы статистической обработки результатов исследований

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.

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 χ^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).

РАЗДЕЛ 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ Г. ДОНЕЦКА

3.1. Заболеваемость герпетическими стоматитами детей г. Донецка

ВОЗ представлена общая эпидемиологическая картина, свидетельствующая о высокой инфицированности населения планеты вирусами простого герпеса типа 1 и 2 [21, 46, 53, 77, 229]. Это определяет огромную медико-социальную значимость проблемы [53, 119, 148, 170].

На сегодняшний день одним из наименее изученных вопросов, связанных с герпетической инфекцией в нашей стране, является ее эпидемиология. Эпидемиологические данные по герпетическим стоматитам в г. Донецке отсутствуют.

Было проведено изучение листов ежедневного учета работы врачей-стоматологов специализированного кабинета ГБУ ДГСП г. Донецка. В результате исследования было установлено, что всего с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и пародонта в 2011 г. обратились 1820 детей из них со стоматитами – 1543 человека, остальные – с патологией пародонта. В 2012 г. в ДГСП обратились 1875 детей, из них со стоматитами 1503 человека, а в 2018 г. – 932 ребенка, из них со стоматитами 890 детей. Анализируя количество пациентов со стоматитами в 2011 и 2012 гг., можно сделать вывод о примерно постоянном количестве обращающихся с данной патологией пациентов, что может позволить планировать работу специализированного кабинета в стоматологической поликлинике. 2018 год в данной ситуации не может быть показательным, поскольку в результате сложившейся политической и социально-экономической обстановки в Донецком регионе наблюдался отток детского контингента в результате

переезда семей в другие регионы. Так, например, по данным 2014 г. детское население г. Донецка составляло 168502 человека, а уже в 2015 г. количество детей только по официальным данным уменьшилось на 7416 детей и составило 161086 человек.

Анализ структуры стоматитов свидетельствует о том, что с герпетическими поражениями в 2011 г. обратились 746/1543 детей ($48,35 \pm 1,27\%$ от всех обратившихся со стоматитами). Диагноз острый герпетический стоматит был поставлен у 634/1543 детей ($41,09 \pm 1,25\%$). Это свидетельствует о том, что ОГС преобладает среди всех стоматитов у детей (рис. 2). Коэффициент распространения ОГС среди детского населения в 2011 году составил 85,90 случаев на 10000 детского населения (количество детского населения, которое обслуживалось ДГСП г. Донецка в 2011 году – 73810). С рецидивирующим герпетическим стоматитом в 2011 г. было 112/1543 детей ($7,26 \pm 0,66\%$) (рис. 2), т.е. рецидивирующий характер заболевания (112/746) был выявлен в $15,01 \pm 1,31\%$ случаев от общего числа герпетических поражений СОПР.

В 2012 г. число пациентов с герпетической инфекцией СОПР и лица составило 663/1503 ребенка ($44,11 \pm 1,28\%$ от всех обратившихся со стоматитами). С ОГС обратились 574/1503 ребенка ($38,19 \pm 1,25\%$). Коэффициент распространения ОГС среди детского населения в 2012 году составил 76,44 случаев на 10000 детского населения (количество детского населения, которое обслуживалось Детской городской стоматологической поликлиникой г. Донецка в 2012 году – 75093) (рис. 2). В 2012 году с рецидивирующим герпетическим стоматитом обратилось 89/1503 детей ($5,92 \pm 0,61\%$) (рис. 2), т.е. рецидивирующий характер (89/663) был выявлен в $13,42 \pm 1,32\%$ случаев.

В 2018 г. в ДГСП обратилось 399/890 детей ($44,83 \pm 1,67\%$) с герпетической инфекцией СОПР.

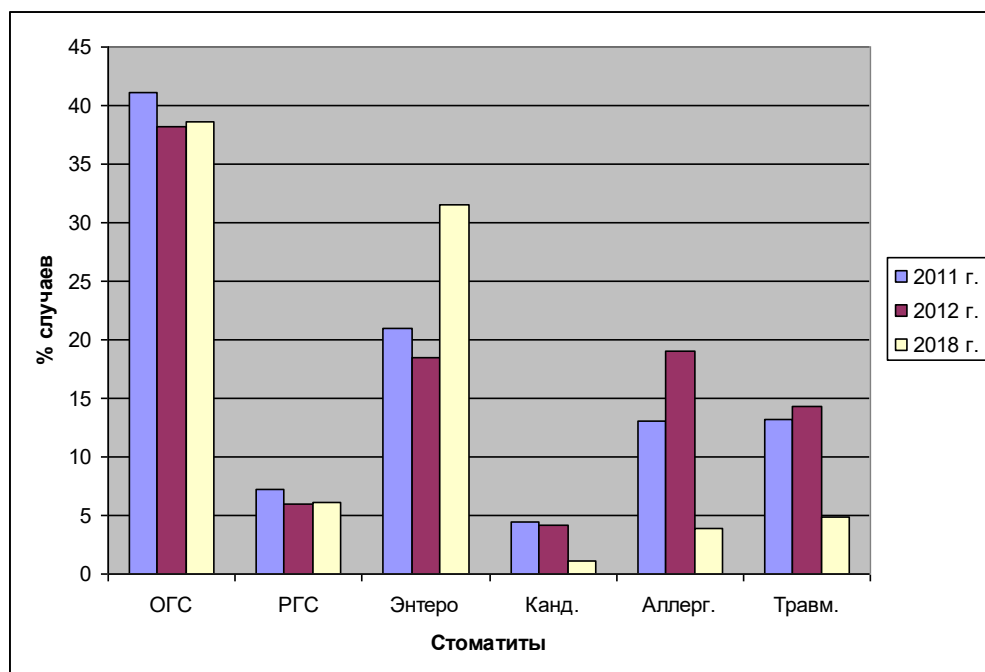


Рисунок 2 – Структура стоматитов у детей г. Донецка в 2011, 2012, 2018 гг. (%)

Примечание: ОГС – острый герпетический стоматит; РГС – рецидивирующий герпетический стоматит, Энтеро – энтеровирусные инфекции с проявлениями на слизистой оболочке полости рта, в том числе герпетическая ангина; Канд. – кандидозные поражения СОПР; Аллерг. – аллергические поражения СОПР; Травм. – травматические поражения СОПР.

Количество детей, обратившихся по поводу ОГС, в 2018 году составило 344/890 ребенка ($38,65 \pm 1,63\%$). Коэффициент распространения ОГС среди детского населения в 2018 году составил 52,62 случаев на 10000 детского населения (количество детского населения, которое обслуживалось ДГСП г. Донецка в 2018 году – 65375). В 2018 г. РГС был выявлен у 55/890 пациентов ($6,18 \pm 0,81\%$) (рис. 2) т.е. рецидивирующий характер ($55/399$) был выявлен у $13,78 \pm 1,73\%$.

Таким образом, большинство обращений детей к стоматологу связаны с герпетическими поражениями, количество которых в разные годы исследования достигало $44,11 \pm 1,28\% - 48,35 \pm 1,27\%$, т.е. более 1/3 случаев

стоматитов приходилось на герпетические. При этом первое место среди обращений по поводу стоматитов во все годы исследования занимал острый герпетический стоматит и составлял от $38,19 \pm 1,25\%$ до $41,09 \pm 1,25\%$ случаев от всех обращений по поводу стоматитов в специализированный кабинет поликлиники. Показатель обращений по поводу рецидивирующей герпетической инфекции полости рта в указанные годы варьировал от $5,92 \pm 0,61\%$ до $7,26 \pm 0,66\%$.

В 2011 г. энтеровирусные поражения, в том числе герпангина, были диагностированы у 323/1543 пациентов ($20,93 \pm 1,04\%$). В 2012 г. число энтеровирусных заболеваний составило 278/1503 человек ($18,50 \pm 1,00\%$). В 2018 году наблюдался некоторый рост числа энтеровирусных инфекций с проявлениями в полости рта, и этот показатель составлял 280/890 ребенка ($31,46 \pm 1,56\%$) (рис. 2).

Кандидозные поражения в 2011 г. были выявлены у 68/1543 детей ($4,41 \pm 0,52\%$), аллергические и травматические у 202/1543 ($13,09 \pm 0,86\%$) и 204/1543 ($13,22 \pm 0,86\%$) соответственно (рис. 2).

В 2012 г. кандидоз был выявлен у 62/1503 ($4,13 \pm 0,51\%$) детей, аллергические поражения отмечались у 285/1503 ($18,96 \pm 1,01\%$) пациентов, травматические поражения у 215/1503 человек ($14,30 \pm 0,90\%$).

В 2018 г. кандидозные поражения были выявлены у 10/890 детей ($1,12 \pm 0,35\%$), аллергические и травматические у 35/890 ($3,93 \pm 0,65\%$) и 43/890 ($4,83 \pm 0,72\%$) соответственно (рис. 2).

Таким образом, второе место после ОГС среди всех обращений по поводу патологии СОПР занимали энтеровирусные инфекции (в том числе, герпангина). Следует отметить, что в большинстве случаев лидирующие позиции среди всех обращений занимают инфекционные заболевания.

Заболеваемость герпетическими стоматитами имеет определенную структуру по месяцам и временам года. Анализ структуры заболеваемости герпетическими стоматитами свидетельствует о том, что пациенты с данной

патологией обращаются в специализированный кабинет на протяжении всего года, но количество обращений в разные месяцы и времена года различно.

Наибольшее количество пациентов с ОГС в 2011 г. зарегистрировано в сентябре – 75/634 ($11,83 \pm 1,28\%$), что, возможно, обусловлено возвращением детей с каникул в организованные детские коллективы, их многочисленными контактами (рис. 3).

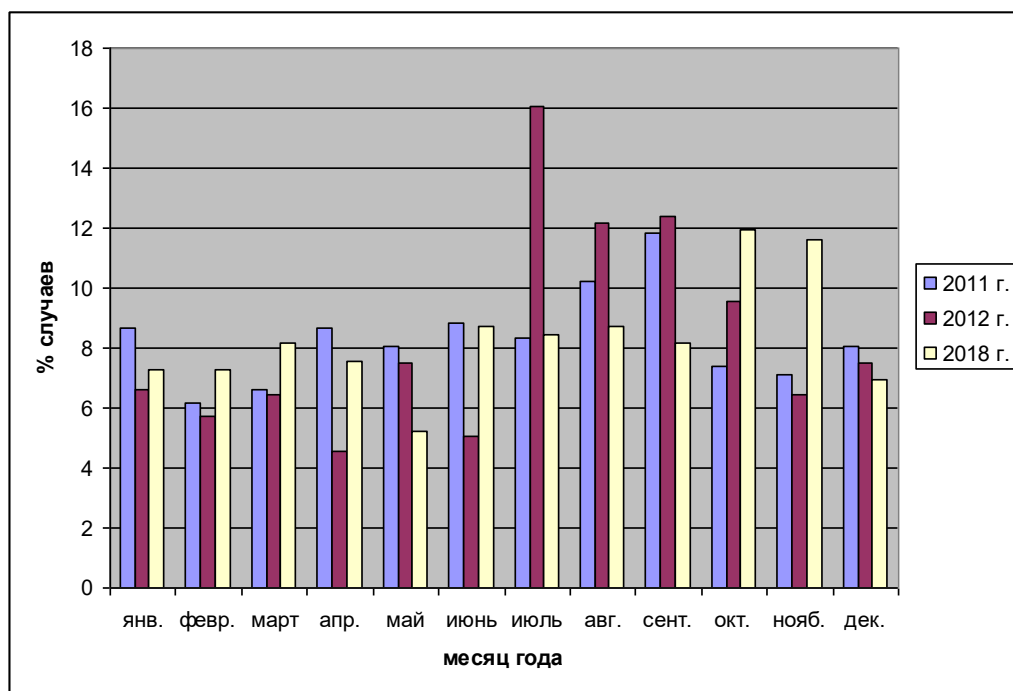


Рисунок 3 – Структура заболеваемости ОГС по месяцам года в 2011, 2012, 2018 гг. (%)

Посезонный анализ в 2011 г. выявил наибольшую обращаемость детей с ОГС летом – 174/634 ($27,45 \pm 1,77\%$), что, возможно, связано с повышением интенсивности ультрафиолетового облучения (рис. 4). Также большое количество случаев ОГС зарегистрировано осенью 2011 г. – 167/634 ($26,34 \pm 1,75\%$ случаев). Это обусловлено, прежде всего, высоким показателем в сентябре (рис. 3). Рост числа обращений осенью может быть объяснен, по-видимому, колебаниями температуры окружающей среды, что сопровождается периодическим переохлаждением детей и приводит к

снижению у них общего иммунитета. Меньшее количество случаев ОГС наблюдалось зимой 2011 г. – 145/634 ($22,87 \pm 1,67\%$) и весной – 148/634 ($23,34 \pm 1,68\%$) (рис. 4).

При ежемесячном анализе распределения случаев заболеваемости острым герпетическим стоматитом в 2012 году наибольшее число случаев заболевания ОГС отмечено в июле – 92/574 ребенка ($16,03 \pm 1,53\%$) (рис. 3).

Посезонный анализ структуры заболеваемости ОГС в 2012 г. также как и в 2011 г. выявил наибольшее число обращений по поводу ОГС летом: 191/574 ребенок – $33,28 \pm 1,97\%$ (рис. 4). Это обусловлено значительным числом обращений в июле и августе 2012 г. (рис. 3), что, возможно, связано с повышенной инсоляцией. Часто дети обращались в ДГСП по поводу ОГС осенью 2012 года, как и в 2011 году: 163/574 ребенка ($28,39 \pm 1,88\%$). Меньшее количество случаев ОГС наблюдалось зимой 2012 г. – 114/574 детей ($19,86 \pm 1,67\%$) и весной 2012 г. – 106/574 детей ($18,47 \pm 1,62\%$) (рис. 4).

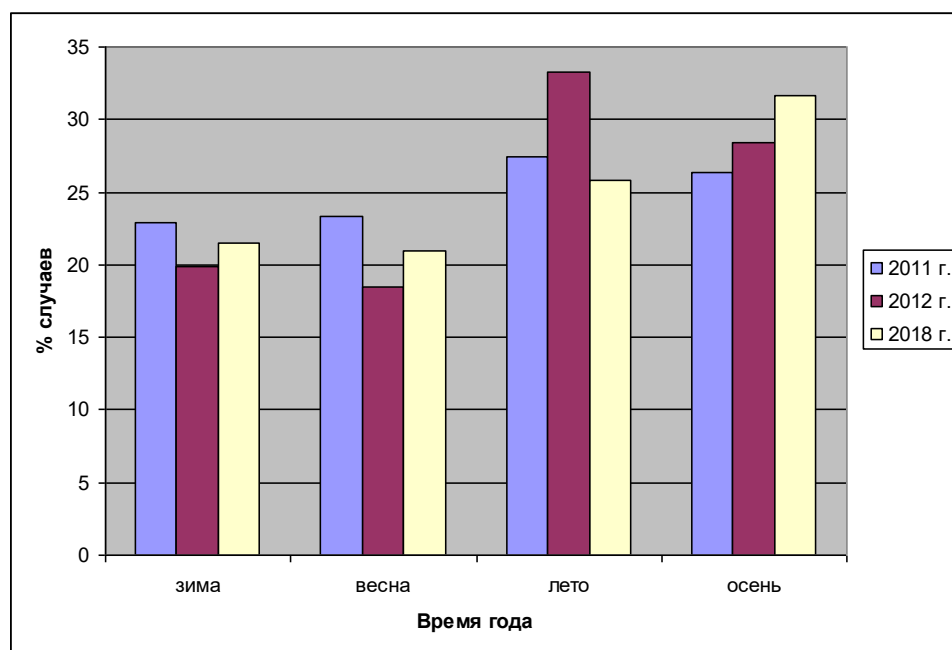


Рисунок 4 – Структура заболеваемости ОГС по сезонам года в 2011, 2012, 2018 гг. (%)

Изучение распределения случаев заболеваемости острым герпетическим стоматитом по месяцам года в 2018 году зафиксировало наибольшее число обращений в октябре 2018 г. – 41/344 обращения ($11,92 \pm 1,75\%$) и в ноябре – 40/344 случаев ($11,63 \pm 1,73\%$) (рис. 3).

Исследование посезонного распределения случаев заболеваемости ОГС в 2018 году продемонстрировало наибольшее число обращений осенью – 109/344 ($31,69 \pm 2,51\%$) и летом – 89/344 ($25,87 \pm 2,36\%$). Меньшее число обращений отмечено зимой 74/344 случая ($21,51 \pm 2,22\%$), наименьшее весной – 72/344 случая ($20,93 \pm 2,19\%$) (рис. 4).

Таким образом, выявлен некоторый рост числа случаев острого герпетического стоматита в летне-осенний период.

Анализ данных за 2011 г. позволил установить, что наибольшее число обращений с РГС зафиксировано в мае – 17/112 ($15,18 \pm 3,39\%$) (рис. 5). Посезонный анализ в 2011 г. (рис. 6) выявил наибольшую обращаемость пациентов с РГС весной – 37/112 ($33,04 \pm 4,44\%$) и летом – 28/112 ($25,0 \pm 4,09\%$). Меньшее количество рецидивов герпетической инфекции зарегистрировано зимой – 25/112 ($22,32 \pm 3,3,93\%$) и осенью – 22/112 ($19,64 \pm 3,75\%$).

Изучение распределения случаев РГС в 2012 г. ежемесячно выявило наибольшую заболеваемость в августе 13/89 человек ($14,61 \pm 3,74\%$), так же значительное количество обратившихся с рецидивом герпеса было зарегистрировано в сентябре 2012 г. – 12/89 случаев ($13,48 \pm 3,62\%$) (рис. 5). Посезонный анализ обращаемости пациентов по поводу РГС в 2012 г. выявил наибольшее число заболевших летом и осенью по 26/89 человек ($29,21 \pm 4,82\%$) (рис. 6).

Анализ числа обращений по поводу РГС в различные месяцы 2018 г. выявил наибольшую заболеваемость в июле и в августе (как и в 2012 г.) – 9/55 ($16,36 \pm 4,99\%$) и 10/55 ($18,18 \pm 5,20\%$) пациентов соответственно (рис. 5).

Посезонный анализ в 2018 г. выявил, что наибольшее число обратившихся с РГС регистрировалось летом 25/55 человек ($45,45 \pm 6,71\%$) (рис. 6).

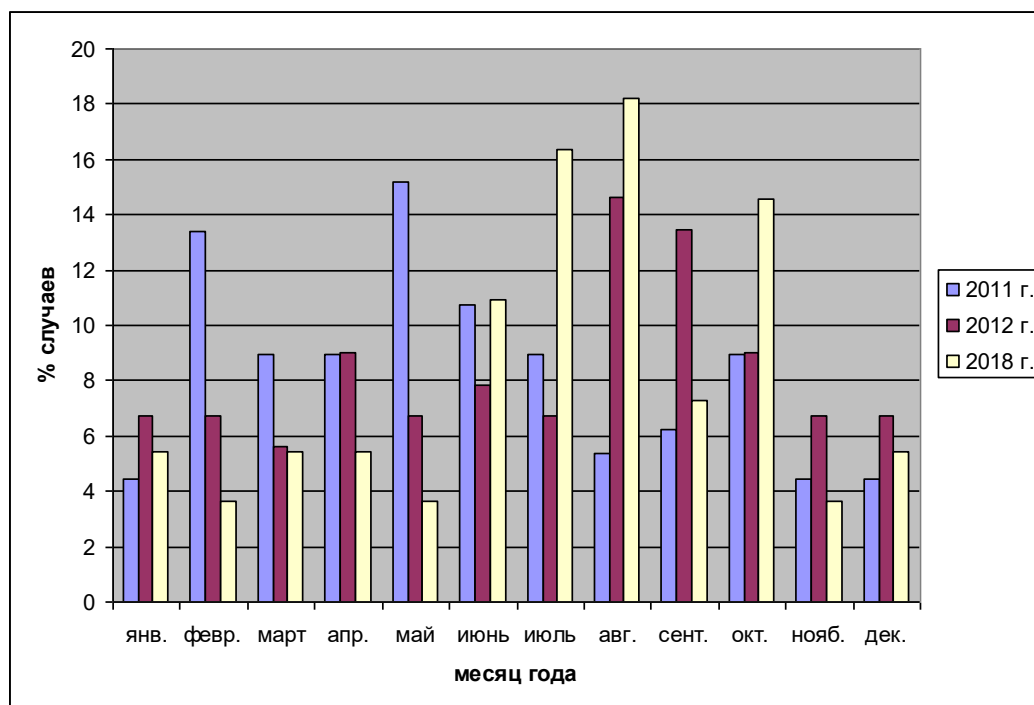


Рисунок 5 – Структура заболеваемости РГС по месяцам года в 2011, 2012, 2018 гг. (%)

Рост числа рецидивов герпетической инфекции летом может быть обусловлен воздействием ультрафиолетового облучения, а осенью – колебаниями температуры воздуха окружающей среды, что обуславливает переохлаждение [32, 73, 137].

Таким образом, можно выявить, что некоторый рост числа острой и рецидива хронической герпетической инфекции с локализацией на СОПР и лице наблюдается в летне-осенний период.

При изучении возрастной структуры заболеваемости ОГС удалось выявить следующие закономерности.

У детей в возрасте до 1 года ОГС в 2011 г. встречался в 40/634 случаях ($6,31 \pm 0,97\%$). Максимальное количество заболевших ОГС зарегистрировано в возрастной группе от 1 года до 2 лет – 281/634 случай ($44,32 \pm 1,97\%$). В

следующих возрастных группах наблюдалось снижение числа обращений по поводу ОГС: в возрасте от 2 до 3 лет – 166/634 заболевших ($26,18 \pm 1,75\%$), от 3 до 5 лет – 76/634 ($11,99 \pm 1,29\%$), от 5 до 7 – 40/634 ($6,31 \pm 0,97\%$), от 7 до 14 – 28/634 ($4,42 \pm 0,82\%$), от 14 до 18 лишь 3/634 пациента ($0,47 \pm 0,27\%$) (рис. 7).

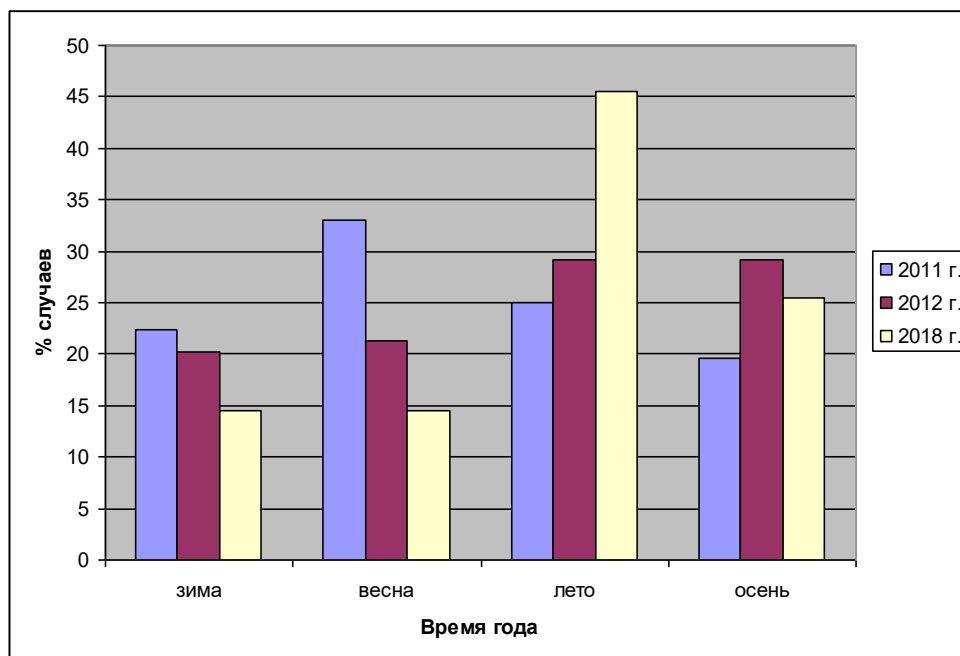


Рисунок 6 – Структура заболеваемости РГС по сезонам года в 2011, 2012, 2018 гг. (%)

У детей до 1 года ОГС в 2012 г. зарегистрирован в 32/574 случаях ($5,57 \pm 0,96\%$). В возрастной группе от 1 года до 2 лет в 2012 г. регистрировалось наибольшее число обратившихся пациентов с ОГС – 215/574 человека ($37,46 \pm 2,02\%$). В возрасте от 2 до 3 лет также наблюдалось значительное число обращений – 142/574 заболевших ($24,74 \pm 1,80\%$), от 3 до 5 лет – 85/574 ($14,81 \pm 1,48\%$), от 5 до 7 – 64/574 ($11,15 \pm 1,31\%$), от 7 до 14 – 31/574 ($5,40 \pm 0,94\%$), от 14 до 18 лишь 5/574 пациентов ($0,87 \pm 0,39\%$) (рис. 7)

В 2018 г. среди детей в возрасте до 1 года было зарегистрировано 19/344 обращений ($5,52 \pm 1,23\%$) по поводу ОГС. В возрастной группе от 1 года до 2 лет, как и в предыдущие годы, регистрировалось максимальное число случаев ОГС в 2018 году – 164/344 ($47,67 \pm 2,69\%$). В возрасте от 2 до 3

лет наблюдалось 89/344 случаев ОГС ($25,87 \pm 2,36\%$). Далее в следующих возрастных группах традиционно наблюдалось значительно меньшее число обращений: в возрасте от 3 до 5 лет – 41/344 ($11,92 \pm 1,75\%$), от 5 до 7 – 22/344 ($6,40 \pm 13,32\%$), от 7 до 14 – 8/344 ($2,33 \pm 0,81\%$), от 14 до 18 – 1/344 пациент ($0,29 \pm 0,29\%$) (рис. 7).

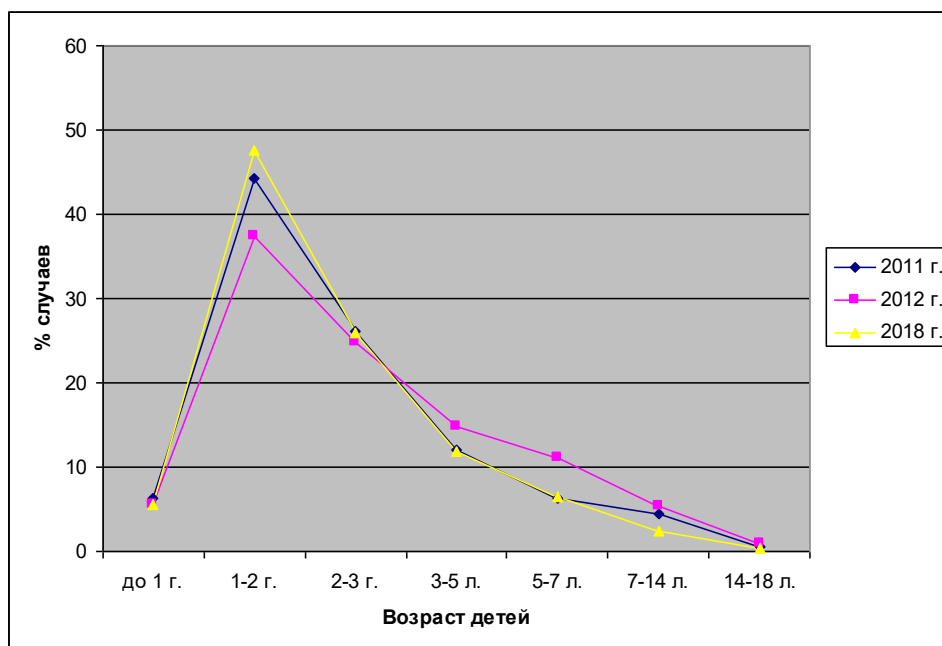


Рисунок 7 – Возрастная структура заболеваемости ОГС в 2011 г., 2012 и 2018 гг. (%)

Таким образом, максимальное число случаев ОГС во все годы исследований регистрировалось в возрастной группе от 1 года до 2 лет и составляло от $37,46 \pm 2,02\%$ до $47,67 \pm 2,69\%$ случаев. Во все годы исследования наибольшая заболеваемость ОГС приходилась на ранний детский возраст: на возрастную группу от 1 до 3 лет – от $62,20 \pm 2,02\%$ (в 2012 г.) до $73,55 \pm 2,38\%$ (в 2018 г.) случаев. Это обусловлено исчезновением в указанный период материнских антител к вирусу простого герпеса, возрастной несформированностью местного иммунитета СОПР и частыми нарушениями целостности слизистой прорезывающимися зубами, легкой

ранимостью и высокой проницаемостью вследствие морфологической незрелости [12, 20, 32].

Анализируя распределение случаев РГС по возрастам, установлено, что у детей до 1 года в 2011 г. обращение с рецидивом ГВИ зарегистрировано лишь в 1/112 случае ($0,89 \pm 0,89\%$). В следующих возрастных группах наблюдался рост числа случаев РГС: у детей от 1 до 2 лет РГС выявлен в 35/112 случаях ($31,25 \pm 4,51\%$), от 2 до 3 лет – у 32/112 пациентов ($28,57 \pm 4,27\%$). Далее в следующих возрастных группах количество случаев рецидива ГВИ снижалось: у детей от 3 до 5 лет зарегистрировано 13/112 случаев ($11,61 \pm 3,03\%$), от 5 до 7 лет – 10/112 ($8,93 \pm 2,70\%$), от 7 до 14 лет – 15/112 ($13,39 \pm 3,22\%$) и от 14 до 18 – 6/112 ($5,36 \pm 2,13\%$) (рис. 8).

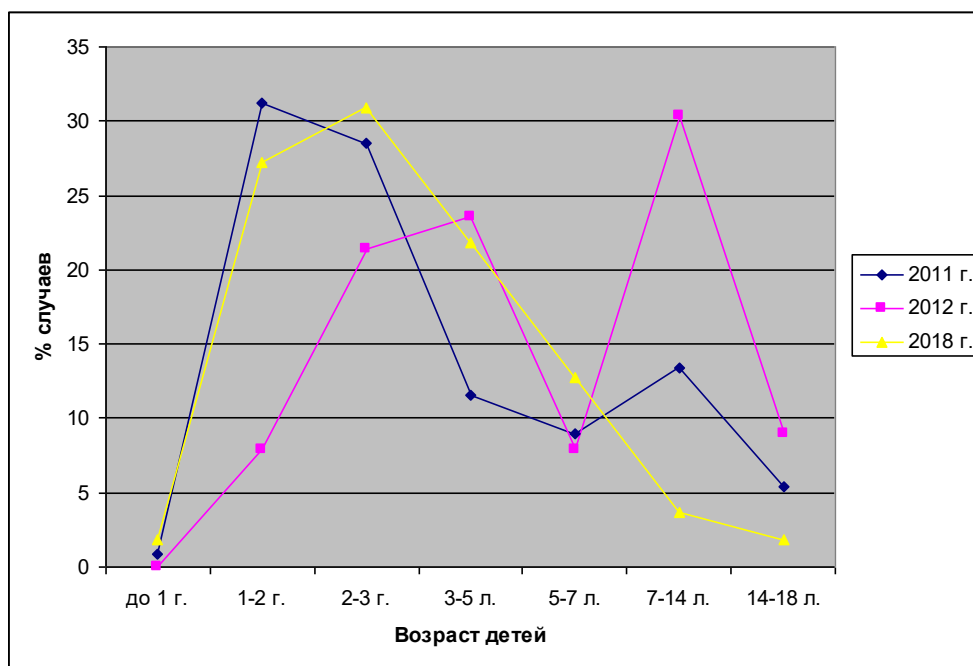


Рисунок 8 – Возрастная структура заболеваемости РГС в 2011 г., 2012, 2018 гг. (%)

В 2012 году у детей до года рецидива герпетического стоматита не наблюдалось, у детей от 1 года до 2 лет РГС выявлен в 7/89 случаях ($7,87 \pm 2,85\%$). В двух следующих группах отмечен рост обращений с рецидивами герпетического стоматита у детей в возрасте от 2 до 3 лет – 19/89

пациентов ($21,35 \pm 4,34\%$), у детей от 3 до 5 лет зарегистрирован 21/89 случай ($23,59 \pm 4,50\%$). В следующей возрастной группе от 5 до 7 лет в 2012 г. было зарегистрировано – 7/89 случаев ($7,87 \pm 2,85\%$), в группе от 7 до 14 лет – 27/89 ($30,34 \pm 4,87\%$) и от 14 до 18 – 8/89 ($8,98 \pm 3,03\%$) (рис. 8).

В 2018 г. в возрастной группе до 1 года был выявлен 1/55 рецидив ($1,82 \pm 1,80\%$). В трех следующих группах наблюдались более высокие показатели: от 1 года до 2 лет – 15/55 случаев ($27,27 \pm 6,01\%$); от 2 до 3 лет – 17/55 больных ($30,91 \pm 6,23\%$); от 3 до 5 лет – 12/55 детей ($21,82 \pm 5,57\%$). В следующих возрастных группах наблюдалось снижение обращений по поводу рецидивов: от 5 до 7 лет – 7/55 случаев ($12,73 \pm 4,49\%$); от 7 до 14 – 2/55 ребенка ($3,64 \pm 2,52\%$); от 14 до 18 лет – 1/55 случай ($1,82 \pm 1,80\%$) (рис. 8).

Таким образом, следует отметить, что большинство случаев рецидива герпетического стоматита от $52,81 \pm 5,29\%$ до $80,00\%$ случаев в различные годы исследования приходится на возрастную группу от 1 года до 5 лет. Это может быть обусловлено несовершенством формирующейся иммунной системы детей раннего возраста и дошкольников.

Оценка структуры заболеваемости ОГС по половому признаку значительных особенностей не выявила ($p > 0,1$ – статистически достоверные различия не обнаружены). В 2011 г. ОГС встречается примерно в одинаковом количестве случаев у мальчиков и девочек: 308/634 ($48,58 \pm 1,98\%$) и 326/634 ($51,42 \pm 1,98\%$) (рис. 9). В 2012 г. ОГС встречается также примерно в одинаковом количестве случаев – у 286/574 мальчиков ($49,83 \pm 2,09\%$) и у 288/574 девочек ($50,17 \pm 2,09\%$) (рис. 9). В одинаковом количестве случаев ОГС встречается и у мальчиков, и у девочек, в 2018 г.: у 170/344 мальчиков ($49,42 \pm 2,70\%$) и у 174/344 девочек ($50,58 \pm 2,70\%$) (рис. 9).

Оценка структуры заболеваемости РГС по половому признаку выявила следующие закономерности.

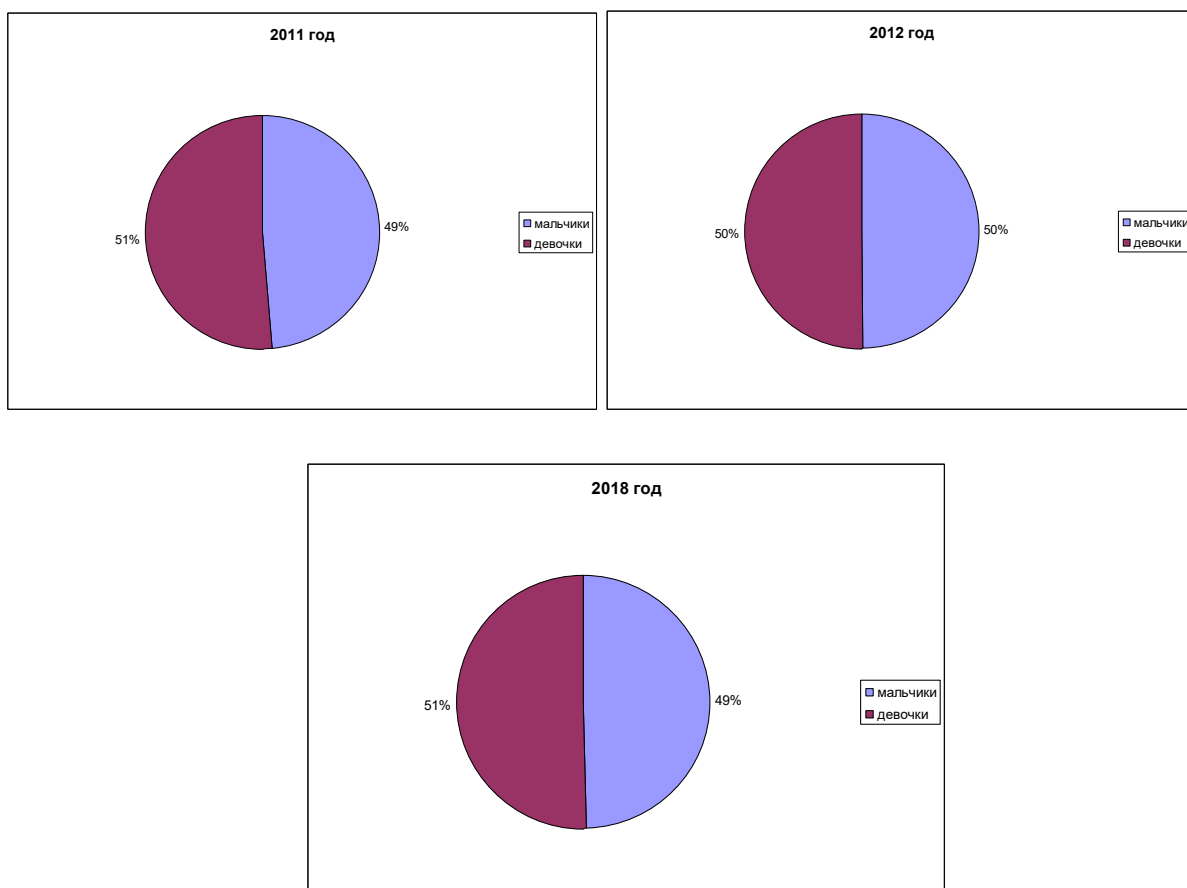


Рисунок 9 – Структура заболеваемости ОГС в 2011, 2012, 2018 гг. в зависимости от пола пациента (%)

РГС в 2011 г. выявляли несколько чаще у мальчиков в 63/112 случаях ($56,25 \pm 4,69\%$) по сравнению с девочками – 49/112 ($43,75 \pm 4,69\%$), однако статистически достоверных отличий не обнаружено ($p > 0,1$) (рис. 10). РГС в 2012 г. выявляли также как и в 2011 г. несколько чаще у мальчиков в 49/89 случаях ($55,06 \pm 5,27\%$), у девочек – 40/89 случаев ($44,94 \pm 5,27\%$), однако статистически достоверных отличий также не обнаружено ($p > 0,1$). В 2018 г. РГС наблюдался в одинаковом количестве случаев как у мальчиков (28/55 мальчиков – $50,91 \pm 6,74\%$), так и у девочек (27/55 девочек – $49,09 \pm 6,74\%$).

Таким образом, в 2011 и 2012 гг. рецидив герпетического стоматита несколько чаще наблюдался у мальчиков, однако данное различие по половому признаку было статистически не достоверным. В 2018 году

отличий в количестве случаев обращений по поводу РГС в зависимости от пола не выявлено.

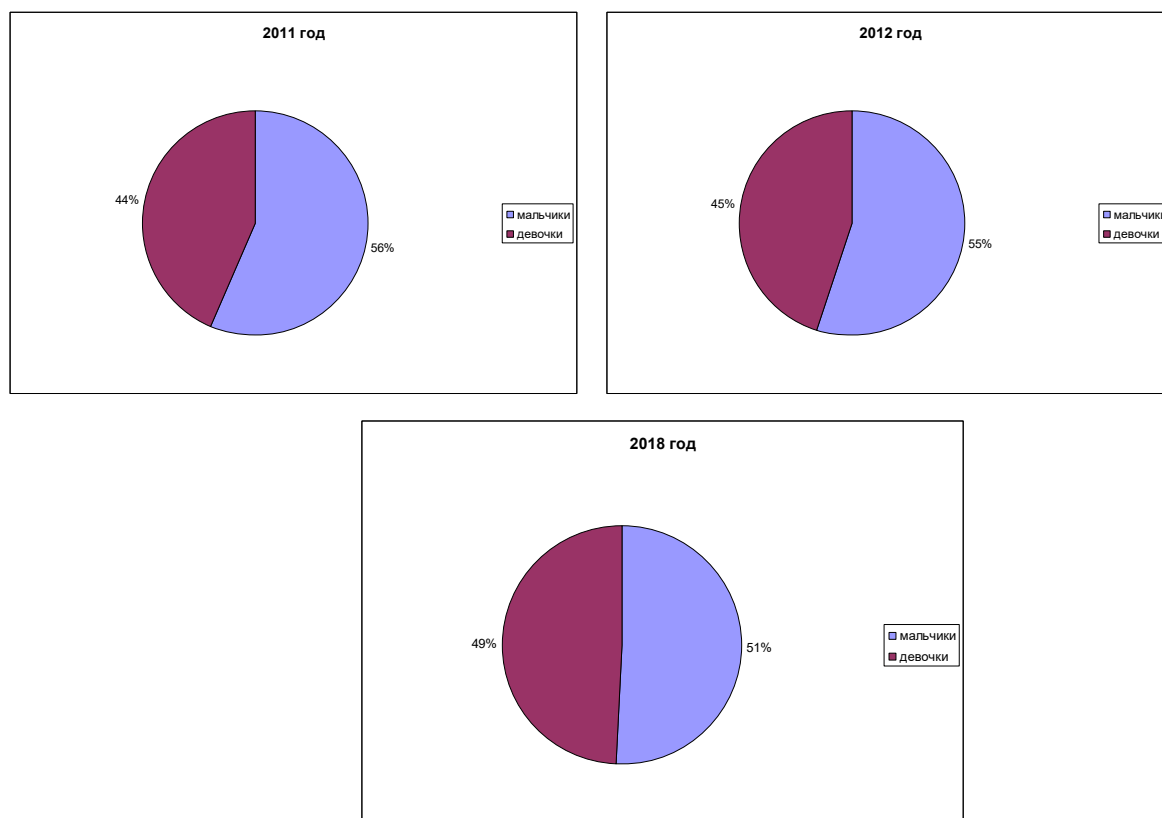


Рисунок 10 – Структура заболеваемости РГС в 2011, 2012, 2018 гг. в зависимости от пола пациента (%)

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о значительной распространенности герпетической инфекции у детей г. Донецка. Установлено, что в структуре патологии слизистой оболочки полости рта у детей г. Донецка острый герпетический стоматит занимал первое место и составлял от $38,19 \pm 1,25\%$ до $41,09 \pm 1,25\%$ случаев от всех обратившихся по поводу заболеваний СОПР.

У значительной части детей герпетическая инфекция приобретала рецидивирующий характер (от $13,42 \pm 1,32\%$ до $15,01 \pm 1,31\%$).

Исследование посезонного распределения случаев заболеваемости ОГС зафиксировало наибольшее число обращений с данной патологией в летне-осенний период.

Максимальное число случаев ОГС регистрировалось в возрастной группе от 1 года до 2 лет и составляло от $37,46 \pm 2,02\%$ до $47,67 \pm 2,69\%$ случаев от всех обращений по поводу ОГС. Дети раннего возраста (1-3 года) составляют наиболее многочисленную возрастную категорию среди всех обращающихся по поводу ОГС в поликлинику. На эту возрастную категорию приходится от $62,20 \pm 2,02\%$ до $73,54 \pm 2,38\%$ в разные годы исследования.

Оценка структуры заболеваемости ОГС по половому признаку значительных особенностей не выявила.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований выявили высокий удельный вес ОГС в структуре патологии СОПР. Наиболее многочисленной категорией больных являлись дети раннего возраста – от 1 до 3 лет. Полученные данные подтверждают актуальность настоящего исследования и являются основанием для проведения последующего более глубокого изучения проблемы. Также эти данные позволяют усовершенствовать планирование помощи детям с заболеваниями слизистой оболочки полости рта.

3.2. Особенности клинического течения герпетического стоматита у детей г. Донецка по данным ретроспективного анализа и собственным наблюдениям

Недостаток информации об особенностях клинического течения герпетических поражений СОПР у детей разного возраста затрудняет своевременную диагностику и выбор оптимальной лечебной тактики.

Как было установлено, в 2011 г. в ГБУ ДГСП г. Донецка обратилось 634 ребенка с острым герпетическим стоматитом. Ретроспективный анализ

амбулаторных карт этих детей (табл. 4), а также собственные клинические наблюдения позволили выявить особенности клинического течения ОГС в различные возрастные периоды.

В результате исследования было установлено, что у детей до 1 года ОГС встречался в 40/634 случаях ($6,31 \pm 0,97\%$ от всех обратившихся по поводу ОГС). Как уже отмечалось, наибольшая заболеваемость острым герпетическим стоматитом приходилась на возрастную группу от 1 года до 3 лет (ранний детский возраст) и составляла 447/634 ($70,50 \pm 1,81\%$ от всех обратившихся за этот год пациентов с ОГС) (табл. 4).

Полученные нами данные совпадают с мнением большинства исследователей о преобладании в структуре заболеваемости ОГС возрастной группы детей от 1 до 3 лет [12, 25, 101, 171, 175, 184, 196, 218].

Таблица 4 – Распределение количества случаев ОГС по возрастам и степеням тяжести у детей г. Донецка по данным эпидемиологического (ретроспективного) анализа за 2011 г.

Возрастные группы	Количество больных (n / %)	Количество случаев ОГС, распределенное по степеням тяжести (n / %)		
		Легкое течение	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение
До 1 года	40 ($6,31 \pm 0,97\%$)	-	24 ($60,00 \pm 7,75\%$)	16 ($40,00 \pm 7,75\%$)
От 1 до 3 лет	447 ($70,50 \pm 1,81\%$)	44 ($9,84 \pm 1,41\%$)	287 ($64,21 \pm 2,26\%$)	116 ($25,95 \pm 2,07\%$)
От 3 до 7 лет	116 ($18,30 \pm 1,54\%$)	10 ($8,62 \pm 2,61\%$)	86 ($74,14 \pm 4,07\%$)	20 ($17,24 \pm 3,51\%$)
От 7 до 18 лет	31 ($4,89 \pm 0,86\%$)	2 ($6,45 \pm 4,41\%$)	23 ($74,19 \pm 7,86\%$)	6 ($19,35 \pm 7,10\%$)
Всего:	634 (100,00%)	56 ($8,83 \pm 1,13\%$)	420 ($66,25 \pm 1,88\%$)	158 ($24,92 \pm 1,72\%$)

Как видно из таблицы 4, у детей всех возрастных групп преобладало среднетяжелое течение ОГС – 420/634 66,25±1,88%) случаев среди всех обратившихся с ОГС пациентов в поликлинику в 2011 году.

Легкая степень тяжести острого герпетического стоматита у детей до года нами не была зафиксирована. Среди всех 634 детей, обратившихся в ДГС г. Донецка с диагнозом ОГС легкое течение было диагностировано всего у 56/634 человек (8,83±1,13%) (табл. 4).

Тяжелое течение ОГС в 2011 году было диагностировано у 158/634 пациентов (24,92 ±1,72 % от всех обратившихся с ОГС).

Тяжелое течение ОГС у детей до 1 года зафиксировано у 16/40 пациентов (40,0±7,75% среди всех детей до года), у детей от 1 года до 3 лет у 116/447 человек (25,95±2,07% среди всех детей этой возрастной группы), от 3 до 7 лет – у 20/116 детей (17,24±3,51%), и от 7 до 18 лет – у 6/31 школьников (19,35±7,10%) (табл. 4).

Анализ данных амбулаторных карт 634 пациентов, обратившихся по поводу ОГС в ДГСП г. Донецка в изучаемый период времени, а также наши собственные наблюдения позволили выявить ряд факторов, отягощающих течение острого герпетического стоматита.

Известно, что одной из распространенных проблем в детском возрасте является наличие вредных привычек (привычное прикусывание губ, щек, языка). Травматические повреждения слизистой оболочки полости рта, наносимые зубами ребенка самому себе вследствие вредных привычек, по нашим наблюдениям, приводят к утяжелению или атипичному течению ОГС. Например, во время консультации мальчика 4 лет с атипичной формой ОГС у ребенка была выявлена вредная привычка – привычное прикусывание слизистой оболочки щек. На месте действия травмирующего фактора мы наблюдали атипичную для ОГС крупную язву размером 1,2х1,5 см (рис. 11).

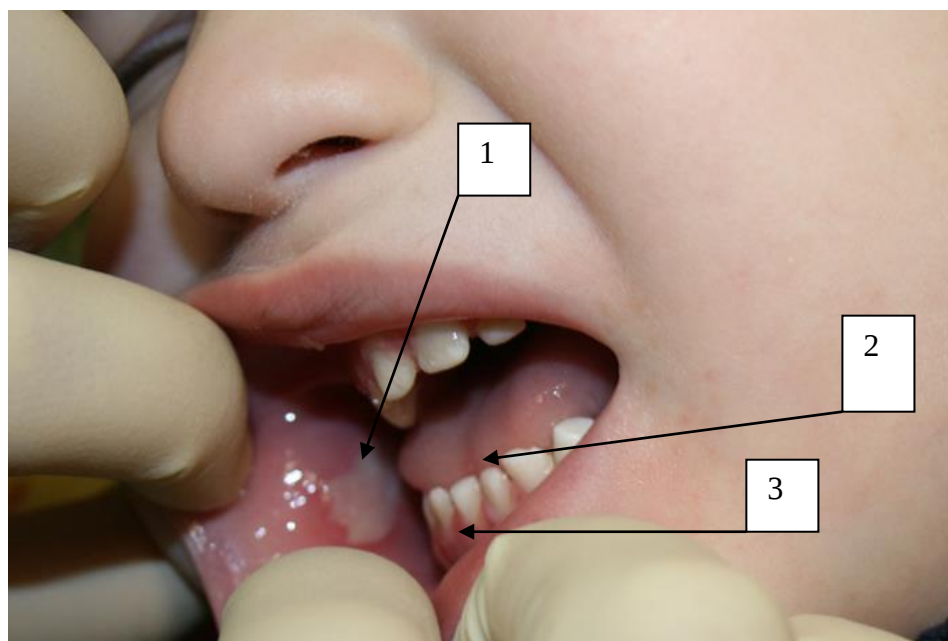


Рисунок 11 – ОГС у ребенка 4 лет. 1 – слившаяся крупная язва с полициклическими очертаниями, образовавшаяся в результате прикусывания щеки; 2 – афта на языке; 3 – острый катаральный локализованный гингивит.

Кроме того, травмы иного характера также могут служить провоцирующими и отягощающими факторами развития ОГС. Так, мы наблюдали 3 пациентов, у которых появление ОГС совпало с удалением зуба, проведенного накануне. Также мы наблюдали 2 пациентов в возрасте 1,5 и 2 лет, у которых ОГС возникал на фоне острых травматических эрозий и гематом в полости рта, полученных в результате вторичной травмы СОПР зубами при падении и ударе ребенка губами/подбородком.

У 2 пациентов в качестве отягощающего фактора течения ОГС мы наблюдали ортодонтическую патологию (глубокий травмирующий прикус).

Одним из распространенных местных факторов, приводящих к утяжелению клинической картины ОГС, являлось наличие кариозных зубов и обильное отложение зубного налета. Такая клиническая картина наблюдалась у 48/103 ($46,60 \pm 4,92\%$). При этом было отмечено, что в области

кариозных и разрушенных зубов, а также зубов, обильно покрытых налетом, чаще наблюдалось изъязвление десны.

Кроме местных факторов, способствующих отягощению острого герпетического стоматита, мы также наблюдали ряд общих состояний, негативно влияющих на течение заболевания. Среди них выделялись фоновые острые респираторные и другие вирусные заболевания. Так, ОГС на фоне ОРВИ был зарегистрирован в 23 ($25,56 \pm 4,60\%$) случаях из 90 выявленных нами случаев тяжелого течения заболевания.

Также довольно часто среди общих факторов, отягчающих течение ОГС, зарегистрированных среди наблюдаемых нами детей с тяжелой формой ОГС, встречались заболевания дыхательных путей 15/90 ($16,67 \pm 3,93\%$): бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма. Так, при сборе анамнеза и осмотре 90 детей с тяжелой формой ОГС нами было выявлено 10 детей с бронхитами ($11,11 \pm 3,31\%$), 2 – с пневмонией ($2,22 \pm 1,55\%$) и 3 – с бронхиальной астмой ($3,34 \pm 1,89\%$).

У 9/90 обследованных нами детей с тяжелым течением ОГС ($10,0 \pm 3,61\%$) регистрировалась также патология лор-органов: в 3/90 случаях – отиты ($3,33 \pm 1,89\%$), в 5/90 случаях – тонзиллиты ($5,56 \pm 2,41\%$), в 1/90 случае – синусит ($1,11 \pm 1,10\%$).

Значительную роль в утяжелении клинического течения ОГС играют, по нашему мнению, и аллергические заболевания. При изучении анамнеза 158 пациентов с тяжелой формой ОГС, обратившихся в 2011 г. в ДГСП г. Донецка, было установлено, что у 106 ($67,09 \pm 3,74\%$) из них были зарегистрированы различные формы аллергических реакций. При этом среди 56 детей, обратившихся в этом же году с легкой степенью тяжести ОГС, аллергические реакции в анамнезе были зафиксированы лишь у 1 ребенка ($1,79 \pm 1,77\%$). Отдельно следует выделить наблюдаемый нами особый вид инфекционно-аллергической формы многоформной экссудативной эритемы на фоне рецидива герпетического стоматита – герпесассоциированную

многоформную экссудативную эритему у ребенка 9 лет. Эта форма эритемы возникла на фоне наличия в организме данного ребенка очага персистирующей хронической ГВИ, которая периодически обострялась, и способствовала сенсibilизации к инфекционному агенту (ВПГ).

Среди общих факторов, выявленных в анамнезе при изучении амбулаторных карт, также была зарегистрирована патология желудочно-кишечного тракта (диспепсии, дисбактериоз кишечника) – у 11 человек ($6,96 \pm 2,02\%$) из 158 обратившихся с тяжелой формой ОГС. При этом среди 56 детей с легкой формой ОГС патологии желудочно-кишечного тракта отмечено не было.

Особо следует отметить наблюдаемый нами случай тяжелого течения ОГС у ребенка 1 года на фоне воздействия нескольких отягчающих факторов. У пациента отмечена аллергическая реакция на принимаемый по поводу бронхита антибиотик «Цефекс», также у него была диагностирован аскаридоз. Клинически у ребенка выявлены обильные герпетические высыпания на коже лица (околоротовая область и веки), а также в полости рта (рис. 12).

Было установлено, что поражение кожных покровов при ОГС встречалось во всех возрастных группах и при всех степенях тяжести. У детей до 1 года высыпания на коже были зарегистрированы в 12/40 ($30,0 \pm 7,25\%$) случаях: из них при среднетяжелом течении – у 7/12 детей ($58,33 \pm 14,23\%$) и при тяжелом – у 5/12 ($41,67 \pm 14,23\%$).

Анализ амбулаторных карт позволил установить, что высыпания в виде пузырьков, а затем эрозий, покрытых корочками, чаще всего наблюдались на губах и в околоротовой области, реже – на веках, щеках, шее. Высыпания на коже у детей от 1 года до 3 лет были выявлены у 112/447 ($25,06 \pm 2,05\%$) человек: при легком течении – у 10/112 ($8,93 \pm 2,69\%$), при среднетяжелом – у 52/112 ($46,43 \pm 4,71\%$), при тяжелом – у 50/112 ($44,64 \pm 4,70\%$) пациентов. При легком течении у детей регистрировали 1-2 пузырька на красной кайме губ

или в околоротовой области. При среднетяжелом и тяжелом течении высыпания были сгруппированы и чаще располагались в околоротовой области. Реже у детей с тяжелым течением высыпания в околоротовой области сочетались с поражением пальцев рук, где пузырьки были множественными и сгруппированными (рис. 13).



Рисунок 12 – ОГС у ребенка 1 года на фоне аллергической реакции на антибиотик, применяемый для лечения бронхита, а также на фоне аскаридоза. Большое количество герпетических высыпаний на разных стадиях развития на губах и в околоротовой области.

У детей дошкольного (116 человек) и школьного возраста (31 пациент) герпетические высыпания на коже наблюдались в 10/116 ($8,62 \pm 2,61\%$) и 2/31 ($6,45 \pm 4,41\%$) случаях соответственно. При этом у школьников пузырьки наблюдались только на губах.

Таким образом, было установлено, что у детей до 1 года кожные высыпания отличались диссеминацией. С возрастом отмечалась тенденция к локализации элементов на губах и в околоротовой области.



Рисунок 13 – Герпетические поражения на пальце рук ребенка

У 634 детей (100%) всех возрастных групп наблюдались острые серозные лимфадениты. При легком и среднетяжелом течении, как правило, были воспалены регионарные подчелюстные лимфоузлы. При тяжелом течении к подчелюстным лимфаденитам присоединялось воспаление шейных лимфоузлов. Признаки лимфаденитов были выражены четко, но ни в одном из случаев не был зарегистрирован переход серозного воспаления в гнойное.

Данные амбулаторных карт позволили установить наличие острого гингивита у всех 634 детей с ОГС (100%). При легком течении во всех возрастных группах был зарегистрирован катаральный гингивит. У детей со среднетяжелой степенью ОГС отмечали наличие катарального и катарально-язвенного гингивита. При этом среди детей до года с ОГС средней степени тяжести катаральный гингивит зарегистрирован в 23 случаях из 24 ($95,83 \pm 4,08\%$), изъязвление десны отмечено лишь в 1/24 случае ($4,17 \pm 4,08\%$). В возрастной группе от 1 года до 3 лет среди детей со среднетяжелой степенью тяжести катаральный гингивит диагностировался у 140/287 человек ($48,78 \pm 2,95\%$), во всех остальных случаях был катарально-язвенный гингивит

– 147/287 (51,22±2,95%). Изъязвления десны у детей в возрасте от 1 года до 3 лет обычно локализовались в области прорезывающихся зубов, а также кариозных зубов. В следующей возрастной группе от 3 до 7 лет катарально-язвенный гингивит диагностировался в 30 случаях из 86 (34,88±5,14%), в остальных случаях наблюдался катаральный гингивит. В возрастной группе от 7 до 18 лет язвенный гингивит наблюдался в 5 случаях из 23 – 21,74±8,60%. Кроме того, у школьников язвенные поражения десны часто отмечались в области подвижных временных зубов.

У детей с тяжелым течением ОГС помимо катарально-язвенного наблюдали и язвенно-некротический гингивит. При этом во всех возрастных группах отмечались обширные изъязвления десны.

Атипичное течение заболевания (геморрагическая, некротическая и язвенная формы) было зарегистрировано у 10 детей со средней и тяжелой степенью ОГС. У всех пациентов с атипичными проявлениями герпетической инфекции были выявлены аллергические заболевания в анамнезе. При диагностике атипичных форм возникали сложности и поэтому в качестве дополнительного метода исследования применялась ПЦР.

Таким образом, в процессе исследования установлено, что среди всех обследованных детей, страдающих ОГС, наиболее многочисленную группу составили дети от 1 года до 3 лет. Наиболее частым вариантом течения ОГС во всех возрастных группах являлось среднетяжелое. Тяжелое течение чаще всего наблюдалось у пациентов, у которых имелись местные и общие факторы, провоцирующие иммунодефицитные состояния. Поражение кожных покровов наблюдалось во всех возрастных группах при всех степенях тяжести. У всех детей зарегистрированы серозные лимфадениты и явления острого гингивита. Форма воспаления десны зависела от степени тяжести ОГС. Наиболее тяжелое поражение десен наблюдалось в области прорезывающихся, кариозных или подвижных временных зубов.

РАЗДЕЛ 4

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СПОСОБА МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

4.1. Цитологическая характеристика слизистой оболочки полости рта у детей раннего возраста, больных острым герпетическим стоматитом

Предложенный нами алгоритм анализа микроскопических препаратов, взятых с двух участков СОПР, расширяет возможности цитологического метода диагностики ОГС и дает возможность получить дополнительную информацию, позволяющую следить не только за регенерацией эпителия, но и за состоянием микробиоценоза и иммунитета полости рта.

4.1.1. Цитоморфологическая характеристика эрозий, расположенных на участке покровной слизистой оболочки, у пациентов с острым герпетическим стоматитом

Показатели цитограмм с поверхности эрозии (расположенной на покровной СОПР) у больных ОГС в сравнении с участком покровной слизистой оболочки здоровых детей приведены в таблице 5.

При анализе материала, взятого до начала лечения с поверхности эрозии у больных ОГС наблюдалось увеличение числа эпителиальных клеток в поле зрения (п/з) по сравнению с цитограммами здоровых. При этом у больных ОГС в эпителиальной популяции клеток доминировали клетки с признаками деструкции (рис. 14, рис. 15) и составляли $34,80 \pm 1,48\%$.

Таблица 5 – Показатели цитогамм с поверхности эрозии (расположенной на покровной слизистой) у больных ОГС и с участка покровной СОПР здоровых детей

Показатель цитогаммы	Здоровые дети (n=40)	Больные ОГС (n=60)
Эпителиоцитов всего, %	90,48±0,75 Me=90,00 (90,00-92,00)	40,60±1,82 * Me=40,50 (38,00-43,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	83,38±2,68 Me=84,00 (80,00-87,00)	5,80±0,99 * Me=6,00 (4,00-7,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	1,43±0,27 Me=1,33 (1,00-2,00)	34,80±1,48 * Me=35,00 (32,00-37,00)
Лейкоциты всего, %	9,4±0,74 Me=10,00 (8,00-10,00)	44,20±2,25 * Me=44,50 (41,00-47,00)
Нейтрофилы неизмененные, %	7,18±1,03 Me=7,00 (6,00-9,00)	26,40±1,64 * Me=26,50 (24,00-29,00)
Нейтрофилы измененные, %	1,00±0,00 Me=1,00 (1,00-1,00)	13,70±0,91 * Me=14,00 (12,00-15,00)
Фагоциты, %	1,23±0,73 Me=1,00 (0,00-3,00)	4,10±0,71 * Me=4,00 (3,00-5,00)
Лимфоциты, %	0,13±0,33 Me=0,00 (0,00-1,00)	11,20±0,99 * Me=11,00 (10,00-13,00)
Моноциты, %	0,00±0,00 Me=0,00 (0,00-0,00)	4,00±0,78 * Me=4,00 (3,00-5,00)
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне p<0,05.		

Эпителиоциты с признаками деструкции у больных ОГС имели неправильную форму. В их цитоплазме наблюдалась вакуольная дистрофия, ядро принимало нечеткие очертания с глыбчатым распадом. В цитологических препаратах с эрозий у больных ОГС в $55,00 \pm 6,42\%$ случаев (33 пациента из 60) были выявлены патогномоничные для вирусного поражения гигантские многоядерные клетки (рис. 14, рис. 15), которые образовались вследствие amitotического деления клеток плоского эпителия. Гигантские многоядерные клетки содержали несколько ядер, в которых определялись внутриядерные включения. Гигантские многоядерные клетки имели признаки дегенерации (вакуолизация и разрушения цитоплазмы, пикноз, лизис, набухание ядер). Также в препаратах отмечалось наличие безъядерных шарообразных клеток.

У здоровых детей в микроскопических препаратах с участков покровной слизистой определялось небольшое количество эпителиоцитов в п/з. Большинство эпителиальных клеток у здоровых детей были неповрежденными ($83,38 \pm 2,68\%$), имели овальную форму с округлыми нормохромными мелкими ядрами (табл. 5).

Статистическая обработка полученных в результате цитологического исследования данных показала, что у больных ОГС на поверхности эрозии наблюдалось преобладание эпителиоцитов с признаками деструкции ($34,80 \pm 1,48\%$) над неповрежденными ($5,80 \pm 0,99\%$) в 6 раз. У здоровых детей в препаратах наблюдалось обратное соотношение эпителиоцитов: преобладали неповрежденные эпителиальные клетки ($83,38 \pm 2,68\%$) над поврежденными ($1,43 \pm 0,27\%$).

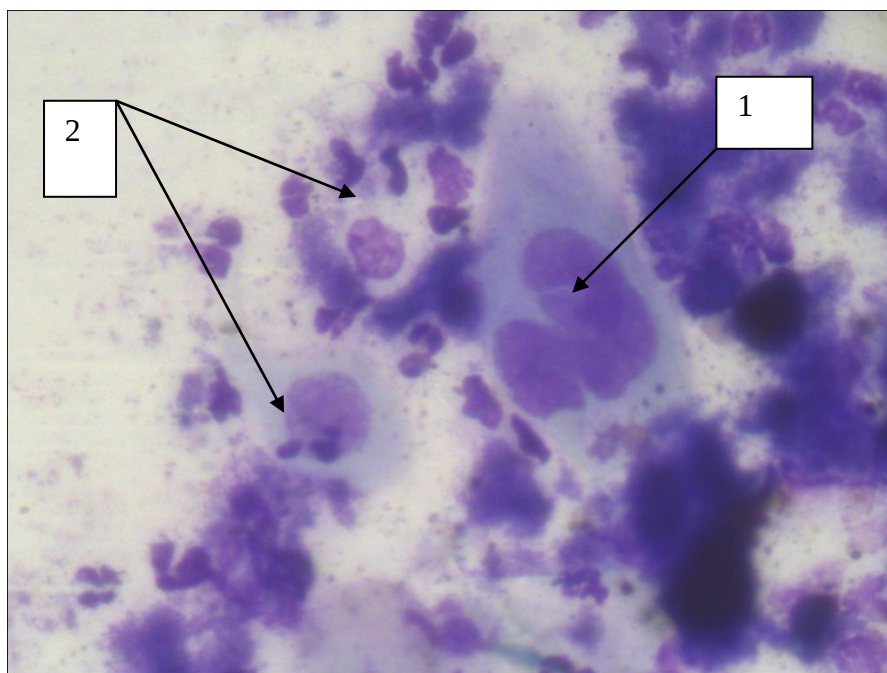


Рисунок 14 – Цитограмма поверхностной биопсии с герпетической эрозии в полости рта. 1 – гигантская многоядерная клетка плоского эпителия (указана стрелкой) с четко контурируемой ядерной мембраной. Ядра тесно прилегают одно к другому, образуя конгруэнтные поверхности, с равномерным гомогенным хроматином. 2 – дистрофически измененные эпителиоциты, в ядрах которых выявляются включения в виде конденсированных вирусных частиц. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 400$.

Элементы воспаления в цитограммах больных определялись в виде скоплений, иногда в тяжах детрита. У больных ОГС на поверхности эрозии наблюдалось увеличение числа клеток соединительнотканной популяции в п/з в целом и увеличение каждой отдельно взятой группы клеток данной популяции. Соединительнотканная популяция при ОГС была представлена лейкоцитами, в частности неизменными нейтрофилами, нейтрофилами с признаками дегенеративных изменений, фагоцитами, лимфоцитами, моноцитами. Главным образом, элементы воспаления составляли нейтрофильные лейкоциты (рис. 15, рис. 16). Неизмененные нейтрофилы у больных составили $26,40 \pm 1,64\%$. Нейтрофилы различной степени

дегенерации составляли $13,70 \pm 0,91\%$, что статистически значимо ($p < 0,05$) превышает этот показатель у здоровых детей ($1,00 \pm 0,00\%$). Дегенерация нейтрофилов заключалась в том, что их протоплазма была вакуолизирована, выявлялась гиперсегментация.

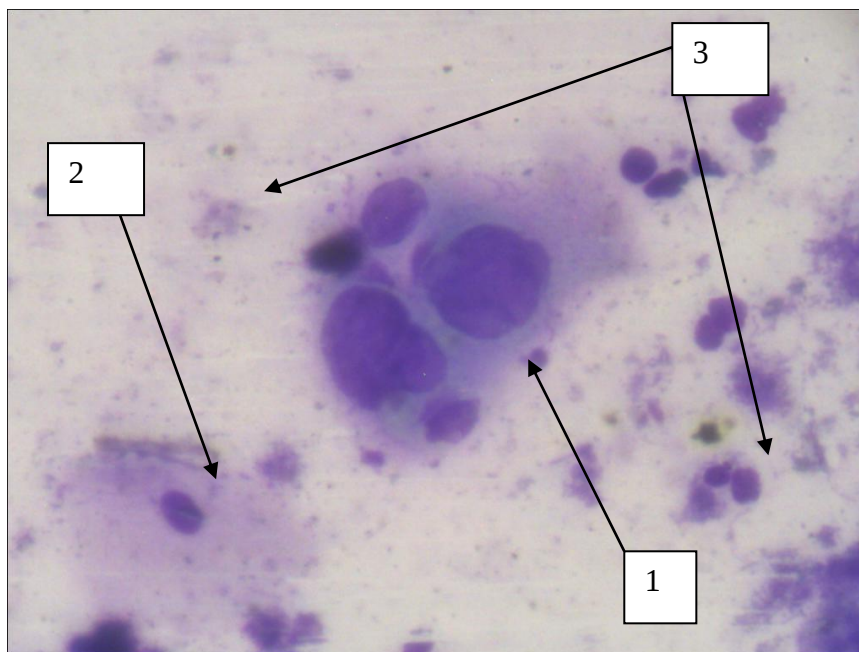


Рисунок 15 – Цитограмма поверхностной биопсии с герпетической эрозией в полости рта. В центре гигантская многоядерная клетка плоского эпителия (1) с четко контурируемой ядерной мембраной, ядра содержат включения вирусных частиц. Рядом располагается гипертрофированный эпителиоцит с вакуолизированной и мелкозернистой цитоплазмой, пикнозом ядра (2). 3 – воспалительный инфильтрат представлен нейтрофилами, виден детрит. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 400$.

Количество фагоцитов у больных составило $4,10 \pm 0,71\%$, лимфоцитов (рис. 17) – $11,20 \pm 0,99\%$, отмечалось появление клеток, которые не были выявлены в цитограмме у здоровых детей: моноциты (рис. 17) – $4,00 \pm 0,78\%$ и эритроциты (табл. 5).

Соединительнотканная популяция клеток в цитологических препаратах с поверхности покровной слизистой оболочки у здоровых детей была

представлена единичными клетками в п/з, при этом доминирующее число из них составляли лейкоциты, в частности нейтрофилы (табл. 5).

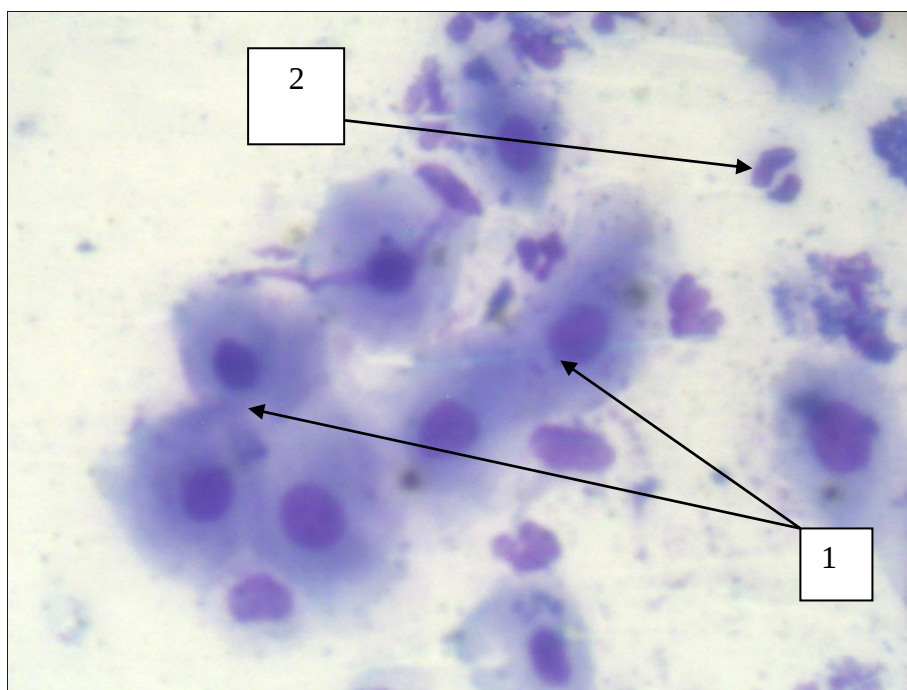


Рисунок 16 – Цитограмма поверхностной биопсии герпетической эрозии. 1 – поражённые клетки эпителия увеличены в размерах, имеют базофильную цитоплазму, содержат по одному округлому ядру, имеющему вид часового стекла. 2 – воспалительный инфильтрат преимущественно представлен нейтрофилами. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 400$.

У больных ОГС наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение цитологических индексов, которые отражают состояние местного иммунитета (табл. 6). Индекс соотношения общего количества эпителиальных клеток и лейкоцитов в цитограммах у больных с эрозиях составлял $0,92 \pm 0,08$, что в 10,53 раза ниже, чем у здоровых ($9,69 \pm 0,90$). Индекс соотношения нейтрофильных лейкоцитов составлял $2,23 \pm 0,19$, что в 3,77 раза ниже, чем у здоровых ($8,40 \pm 0,74$). Снижение данных показателей у больных ОГС свидетельствовало о наличии воспалительного процесса в полости рта.

Таблица 6 – Индексы цитогрaмм с поверхности эрозии (расположенной на покровной слизистой) у больных ОГС и с участка покровной СОПР здоровых детей

Показатель цитогрaммы	Здоровые дети (n=40)	Больные ОГС (n=60)
ИСЭЛ	9,69±0,90 Me=9,00 (9,00-11,50)	0,92±0,08 * Me=0,92 (0,81-1,05)
ИСНЛ	8,40±0,74 Me=9,00 (7,00-9,00)	2,23±0,19 * Me=2,15 (2,00-2,75)
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне $p<0,05$.		

При подсчете показателя РАМ у больных ОГС в цитогрaмме с эрозии выявлялись в разном количестве эпителиальные клетки всех четырех групп. На рисунке 17 представлена эпителиальная клетка, относящаяся к четвертой группе РАМ (эпителиальные клетки, на которых адсорбировано 51 и более кокков – «муравейник») (рис. 17). Подобные клетки расцениваются как положительная РАМ. На рисунке 18 представлена эпителиальная клетка, относящаяся ко второй группе РАМ (клетки, на которых адсорбировано 5-25 кокков). Эта группа клеток расценивается как отрицательная РАМ. В микроскопическом материале у больных преобладали клетки с отрицательным РАМ.

Показатель РАМ в препаратах с поверхности эрозии у больных ОГС в среднем составлял $29,10\pm6,12\%$, что соответствует неудовлетворительному функциональному состоянию СОПР и указывает на низкую неспецифическую резистентность на момент обследования. Аналогичный показатель с участка покровной слизистой у здоровых детей соответствовал удовлетворительному функциональному состоянию – $68,30\pm6,40\%$, практически стремился к $70,00\%$, что трактуется как хорошее

функциональное состояние СОПР и свидетельствует о достаточно высокой неспецифической резистентности.

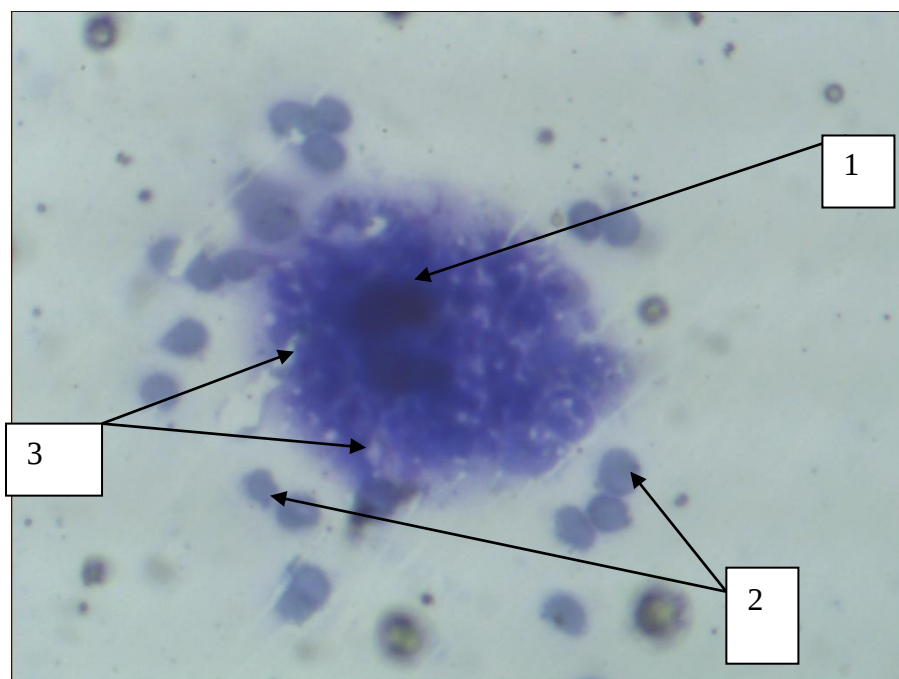


Рисунок 17 – Цитограмма поверхностной биопсии герпетической эрозии слизистой оболочки рта. 1 – гигантская многоядерная эпителиальная клетка с выраженными признаками дистрофических изменений: пикноз ядер, зернистость цитоплазмы, внутрицитоплазматические и внутриядерные герпетические включения; 2 – вокруг клетки воспалительный инфильтрат с наличием средних, больших лимфоцитов и моноцитов. 3 – на поверхности эпителиальной клетки адсорбировано большое количество микроорганизмов (в виде «муравейника»). Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 400$.

Статистическая обработка полученных данных показала, что у больных ОГС в области эрозии на покровной СОПР наблюдается снижение РАМ в 2,35 раза, что говорит о падении неспецифической резистентности СОПР ребенка с ОГС. Показатель РАМ у больных был равен $29,10 \pm 6,12\%$, а у здоровых – $68,30 \pm 6,40\%$ ($p < 0,05$).

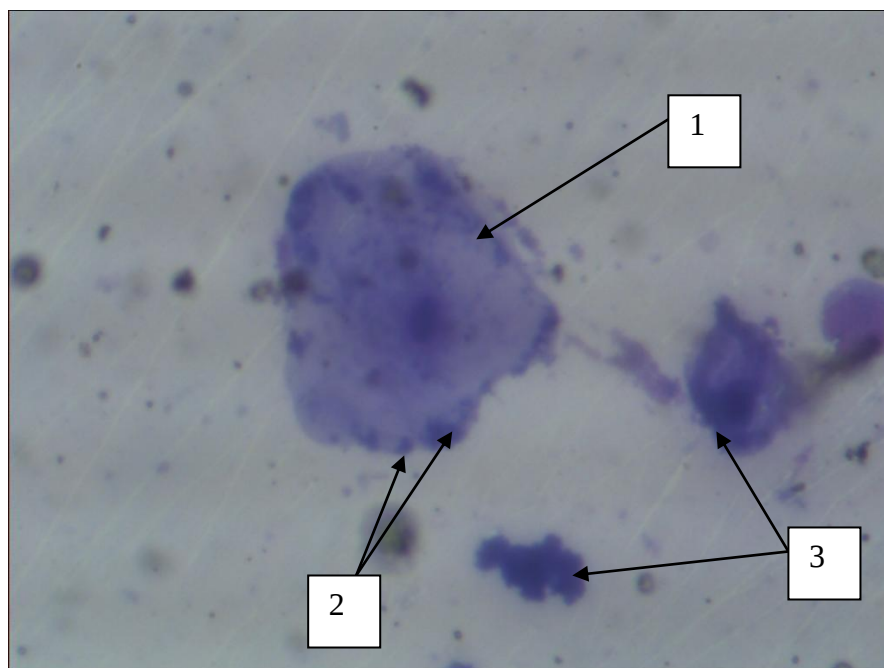


Рисунок 3 – Цитограмма поверхностной биопсии герпетически пораженной слизистой оболочки рта. Крупная эпителиальная клетка с признаками дистрофических изменений (1), с нечетким размытым ядром, наблюдается кариолизис. На поверхности клетки незначительное количество адсорбированных микроорганизмов (2).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

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую ($p < 0,05$) средней силы отрицательную корреляционную связь между общим количеством эпителиоцитов и показателем РАМ ($R = -0,418$) в цитограммах с эрозии у больных. Это может объясняться, по нашему мнению, тем, что на фоне цитопатического действия ВПГ, развивается воспаление, которое приводит к повышению количества клеток плоского эпителия в цитологическом материале, а иммуносупрессия, которая выступает одним из основных факторов реализации ГВИ приводит к снижению неспецифической резистентности СОПР, что отражается в снижении РАМ.

При изучении микробного пейзажа в препарате с эрозии у всех детей (здоровых детей и больных ОГС) преобладали кокки. Однако, у больных ОГС в цитограмме с поверхности эрозии наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение количества микроорганизмов ($2,85 \pm 0,63$ балла) в 2,52 раза, по сравнению с аналогичным показателем здоровых детей ($1,13 \pm 0,40$ балла). Это свидетельствовало о большей обсемененности покровной СОПР в участках герпетической эрозии, чем у здоровых детей. Также у больных ОГС детей значительно чаще встречалась сопутствующая грибковая микрофлора ($p < 0,05$). Частота выявления дрожжеподобных грибов в цитограммах у здоровых составляла $5,00 \pm 3,45\%$ случаев (2 человека из 40), а у больных ОГС на поверхности эрозии – $48,33 \pm 6,45\%$ случаев (у 29 детей из 60).

Таким образом, выполненными исследованиями установлено статистически значимое изменение ряда показателей цитограммы с эрозии (расположенной на покровной СОПР) у больных в сравнении с участком покровной СОПР здоровых детей. В частности, у больных ОГС в цитограмме с эрозии наблюдалось увеличение числа клеток эпителиальной и соединительнотканной популяций в полях зрения; появление гигантских многоядерных клеток; изменение соотношения поврежденных и неповрежденных эпителиоцитов; увеличение каждой отдельно взятой группы клеток соединительнотканной популяции; появление клеток, не свойственных здоровым (моноциты, эритроциты); снижение ИСЭЛ, ИСНЛ, РАМ; увеличение количества микроорганизмов в целом и увеличение частоты обнаружения грибов. Полученные данные целесообразно учитывать при постановке диагноза ОГС и выборе тактики лечения.

4.1.2. Цитоморфологическая характеристика десны (жевательный тип слизистой) у больных острым герпетическим стоматитом

У больных ОГС одним из ведущих симптомов в полости рта является гингивит, поэтому с целью уточнения патогенеза процессов, происходящих в десне при остром герпетическом стоматите, нами было проведено исследование цитологического материала с поверхности десны в области максимальных изменений, соответствующих острому катаральному гингивиту.

При анализе цитограмм с десны установлено, что у больных ОГС наблюдалось увеличение числа эпителиальных клеток по сравнению с цитограммой с десны здоровых детей.

У больных ОГС в материале с десны наблюдалось преобладание эпителиоцитов с признаками деструкции ($30,73 \pm 1,78\%$) над неповрежденными ($8,81 \pm 1,52\%$). У здоровых детей в цитограмме с десны соотношение поврежденных и неповрежденных клеток обратное: число неповрежденных эпителиальных клеток преобладало и составляло $74,18 \pm 1,79\%$, поврежденных – $11,08 \pm 0,89\%$ (таб. 7).

Таблица 7 – Показатели цитограммы с поверхности десны (жевательный тип слизистой) у больных ОГС и у здоровых

Показатель цитограммы	Здоровые дети (n=40)	Больные ОГС (n=60)
Эпителиоцитов всего, %	$85,25 \pm 1,06$ Me=86,00 (83,00-86,00)	$39,55 \pm 3,01$ * Me=39,50 (36,00-45,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	$74,18 \pm 1,79$ Me=75,00 (71,00-76,00)	$8,81 \pm 1,52$ * Me=9,00 (7,00-12,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	$11,08 \pm 0,89$ Me=11,00 (10,00-12,00)	$30,73 \pm 1,78$ * Me=30,50 (29,00-35,00)
Лейкоциты всего, %	$14,75 \pm 1,06$ Me=14,00 (14,00-17,00)	$41,98 \pm 1,99$ * Me=42,00 (38,00-44,00)

Нейтрофилы неизмененные, %	9,28±0,68 Me=9,00 (9,00-11,00)	22,78±1,26 * Me=23,00 (20,00-24,00)
Нейтрофилы измененные, %	2,00±0,00 Me=2,00 (2,00-2,00)	13,12±1,33 * Me=14,00 (10,00-15,00)
Фагоциты, %	3,48±0,55 Me=3,00 (3,00-5,00)	6,08±0,74 * Me=6,00 (5,00-7,00)
Лимфоциты, %	0,15±0,36 Me=0,00 (0,00-1,00)	12,98±1,61 * Me=14,00 (10,00-15,00)
Моноциты, %	0,00±0,00 Me=0,00 (0,00-0,00)	5,48±0,98 * Me=5,00 (3,00-7,00)
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне $p<0,05$.		

В цитограммах с участка гингивита нами не было обнаружено гигантских многоядерных клеток.

У больных ОГС в препарате с десны наблюдалось увеличение числа клеток соединительнотканной популяции в поле зрения. Элементы воспаления многочисленны, разнообразны, представлены в виде скоплений. Установлено статистически значимое ($p<0,05$) увеличение каждой отдельно взятой группы клеток соединительнотканной популяции у больных: нейтрофилов, фагоцитов, лимфоцитов (табл. 7). При ОГС наблюдалось достоверное увеличение ($p<0,05$) числа разрушенных нейтрофилов по сравнению со здоровыми в 6,56 раз. У больных содержание поврежденных нейтрофилов составляло $13,12\pm1,33\%$, а у здоровых – $2,00\pm0,00\%$ (табл. 7).

Фагоциты в препарате с десны у больных ОГС составляли $6,08\pm0,74\%$, лимфоциты – $12,98\pm1,61\%$. Также у больных отмечено появление моноцитов ($5,48\pm0,98\%$), которые не были выявлены в цитограмме с десны у здоровых

детей. В препаратах с десны у больных определялось большое количество эритроцитов, которые не обнаруживались у здоровых.

У больных ОГС в препаратах с десны наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$) снижение цитологических индексов, что подтверждает наличие воспалительного процесса в области десны (табл. 8). ИСЭЛ у больных с десны составил $0,95\pm0,10$, ИСНЛ – $2,23\pm0,27$. У здоровых детей эти индексы с участка десны составляли $5,81\pm0,45$ и $6,35\pm0,48$ соответственно.

Таблица 8 – Индексы цитограмм с поверхности десны (жевательный тип) у больных ОГС и у здоровых детей

Показатель цитограммы	Здоровые дети (n=40)	Больные ОГС (n=60)
ИСЭЛ	$5,81\pm0,45$ Me=6.14 (4,88-6,14)	$0,95\pm0,10$ * Me=0,98 (0,81-1,15)
ИСНЛ	$6,35\pm0,48$ Me=6,00 (6,00-7,50)	$2,23\pm0,27$ * Me=2,14 (1,80-2,90)
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне $p<0,05$.		

Показатель РАМ в цитограмме с поверхности десны у здоровых детей составлял $67,65\pm6,28\%$, что соответствует удовлетворительному функциональному состоянию СОПР. Показатель РАМ в материале с поверхности десны у детей с ОГС составлял $29,68\pm3,64\%$, что статистически значимо ($p<0,05$) ниже в 2,28 раза, чем у здоровых и свидетельствует о низкой неспецифической резистентности.

При изучении микробного пейзажа в цитограмме со слизистой оболочки десны у больных ОГС в препаратах основную массу микроорганизмов составляли кокки, встречались также и фузобактерии, спирохеты, бациллы. У больных ОГС в цитограмме десны наблюдалось

достоверное ($p<0,05$) увеличение количества микроорганизмов ($3,35\pm 0,58$ балла) в 1,88 раза по сравнению с аналогичным показателем в цитограмме с десны здоровых детей ($1,78\pm 0,73$ балла). Также у больных ОГС детей на десне чаще ($p<0,05$) встречалась сопутствующая грибковая микрофлора. Частота обнаружения грибов в препарате с десны у здоровых составляла $12,50\pm 5,23\%$ случаев (5 человек из 40), а у больных ОГС – $55,00\pm 6,42\%$ случаев (33 человека из 60).

Таким образом, выполненными исследованиями установлено статистически значимое изменение ряда показателей цитограмм с десны (жевательный тип СОПР) у больных ОГС в сравнении с десной здоровых.

Полученные данные целесообразно учитывать при постановке диагноза ОГС, оценке формы и степени тяжести гингивита при ОГС и выборе тактики ведения пациента.

4.1.3. Сравнительная характеристика цитограмм с эрозии и десны и обоснование применения данных двух цитограмм для диагностики острого герпетического стоматита

Клеточный и микробный состав препаратов с покровной слизистой оболочки здоровых детей имеет некоторые особенности по сравнению с показателями цитограмм с десны (жевательный тип СОПР). Эти особенности, по нашему мнению, обусловлены анатомо-функциональными различиями данных участков СОПР. У больных так же наблюдаются отличия в показателях цитограмм с различных участков СОПР. Это служит обоснованием необходимости забора материала именно с двух участков, принадлежащих к разным типам слизистой.

У здоровых детей в цитологическом препарате, взятом с поверхности десны, число клеток эпителиальной и соединительнотканной популяций выше, чем у здоровых на участке слизистой оболочки покровного типа. В

цитограмме с десны у здоровых достоверно ($p < 0,05$) больше число эпителиальных клеток с признаками деструкции и разрушенных нейтрофилов, чем на участке слизистой оболочки покровного типа детей этой же группы. Показатель количества микрофлоры у здоровых детей с десны несколько выше, чем с участка покровной слизистой, что, на наш взгляд, вполне закономерно, так как обсемененность зубодесневого комплекса микроорганизмами существенно выше из-за присутствия мягкого зубного налета в этих участках: $1,13 \pm 0,40$ балла со слизистой оболочки покровного типа в сравнении с $1,78 \pm 0,73$ балла – с десны (статистическая значимость $p < 0,05$). Также на поверхности десны даже здорового ребенка несколько чаще (статистическая значимость $p < 0,05$) встречаются дрожжеподобные грибы ($5,00 \pm 3,45\%$ случаев со слизистой оболочки покровного типа, в сравнении с $12,50 \pm 5,23\%$ случаев – с десны).

При анализе цитограмм с эрозии и десны у больных ОГС в сравнении со здоровыми детьми можно выявить общие для этих двух участков тенденции (табл. 5-8):

- 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 цитограмме 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 цитогрaмм с эрозий от цитогрaмм с десны:

- только в цитогрaммах с поверхности эрозий у 55,00±6,42% больных выявлялись гигантские многоядерные клетки (ГМК), что связано с выраженным цитопатическим действием вируса герпеса в этом участке, в цитогрaмме с десны ГМК не обнаруживались;

Таблица 9 – Сравнительная характеристика показателей цитогрaмм с эрозий (расположенных на покровной слизистой) и с десны у больных острым герпетическим стоматитом (n=60)

Показатель цитогрaммы	Эрозия (расположенная на покровной СОПР)	Десна (жевательный тип СОПР)
Эпителиоцитов всего, %	40,60±1,82 Me=40,50 (38,00-43,00)	39,55±3,01 Me=39,50 (36,00-45,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	5,80±0,99 * Me=6,00 (4,00-7,00)	8,81±1,52 Me=9,00 (7,00-12,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	34,80±1,48 * Me=35,00 (32,00-37,00)	30,73±1,78 Me=30,50 (29,00-35,00)
Лейкоциты всего, %	44,20±2,25 * Me=44,50 (41,00-47,00)	41,98±1,99 Me=42,00 (38,00-44,00)
Нейтрофилы неизмененные, %	26,40±1,64 * Me=26,50 (24,00-29,00)	22,78±1,26 Me=23,00 (20,00-24,00)
Нейтрофилы измененные, %	13,70±0,91 Me=14,00 (12,00-15,00)	13,12±1,33 Me=14,00 (10,00-15,00)
Фагоциты, %	4,10±0,71 *	6,08±0,74

	Me=4,00 (3,00-5,00)	Me=6,00 (5,00-7,00)
Лимфоциты, %	11,20±0,99 * Me=11,00 (10,00-13,00)	12,98±1,61 Me=14,00 (10,00-15,00)
Моноциты, %	4,00±0,78 * Me=4,00 (3,00-5,00)	5,48±0,98 Me=5,00 (3,00-7,00)
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне $p<0,05$ между показателями цитограммы с эрозии и с десны у одного и того же пациента		

- 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 ($3,35\pm0,58$ к $2,85\pm0,63$) (табл. 10).

Выявленные достоверные отличия между показателями цитограмм с эрозии и с десны ($p<0,05$), на наш взгляд, являются обоснованием использования для диагностики ОГС материала с двух участков СОПР, принадлежащих к различным типам: с эрозии (покровный тип СОПР) и с десны (жевательный тип).

Таким образом, 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.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика показателей РАМ, количественного и качественного состава микрофлоры цитогрaмм с эрозии (расположенной на покровной слизистой) и десны (жевательный тип слизистой) у больных острым герпетическим стоматитом (n=60)

Цитологический показатель	Эрозия (расположенная на покровной СОПР)	Десна (жевательный тип СОПР)
РАМ, %	29,10±6,13% Me=30,50 (15,00-39,00)	29,68±3,64% Me=29,00 (22,00-37,00)
КПБМ, баллы	2,85±0,63 * Me=3,00 (1,00-4,00)	3,35±0,58 Me=3,00 (2,00-4,00)
Количество пациентов, у которых обнаруживались грибы в цитогрaмме, P ± m, %	у 29 детей 48,33±6,45% случаев	у 33 детей 55,00±6,42% случаев
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне p<0,05 между показателями цитогрaммы с эрозии и с десны у одного и того же пациента		

2. Цитогрaммы 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±6,42% больных в цитогрaмме 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 (рис. 19) 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.

4. У больных достоверно ($p < 0,05$) возрастало 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 predisposing фактором развития местных инфекционных осложнений при ОГС.

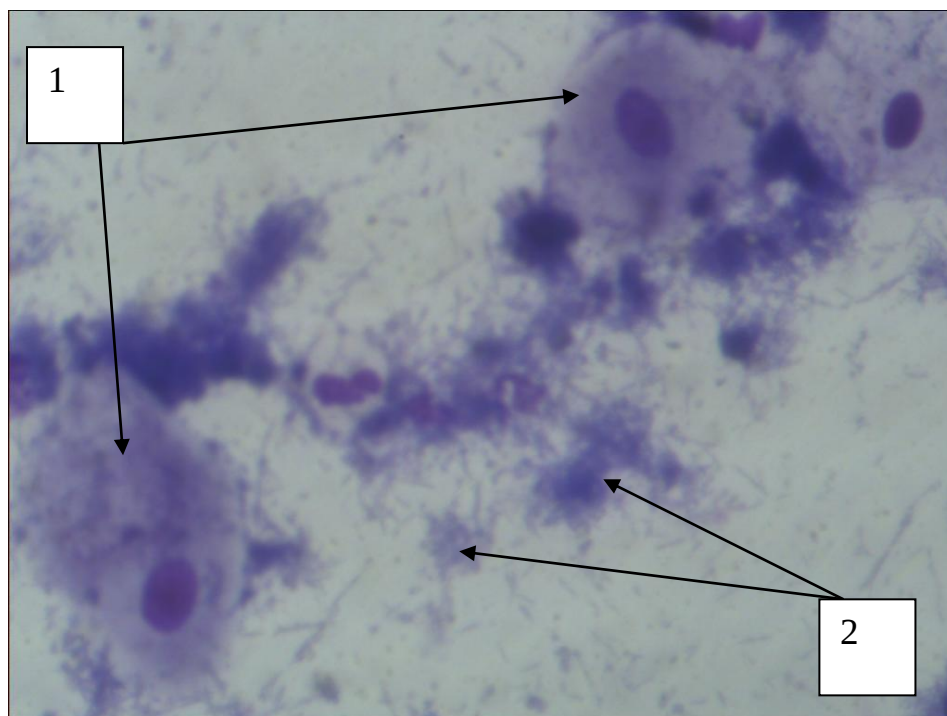


Рисунок 19 – Цитограмма поверхностной биопсии герпетической эрозии. 1 – гипертрофированные клетки плоского эпителия с вакуолизированной цитоплазмой, 2 – скопление элементов воспаления и детрита. Окраска по Романовскому-Гимзе. Увеличение $\times 400$.

Таким образом, вышеперечисленные цитоморфологические особенности эрозии (расположенной на покровном участке СОПР) и десны (жевательный тип СОПР) при ОГС служат обоснованием необходимости особого подхода к местным лечебным мероприятиям в полости рта. Топическое лечение при ОГС должно включать применение как этиотропных противовирусных препаратов, так и патогенетических лекарственных средств, повышающих местный иммунитет, борющихся с активизировавшейся сопутствующей бактериальной и грибковой

флорой и способствующих быстрому восстановлению целостности эпителия СОПР.

При этом, учитывая возраст пациентов от 1 до 3 лет, обуславливающий сложности в установлении контакта между врачом и пациентом и трудности в обработке полости рта, считаем целесообразным использовать такой способ местного лечения комплексной этиопатогенетической направленности, который позволит минимизировать количество наносимых на слизистую оболочку средств.

4.2. Состояние местного иммунитета полости рта у детей раннего возраста, больных острым герпетическим стоматитом

Известно, что при остром герпетическом стоматите в организме наблюдается состояние иммунодепрессии, что проявляется в изменении показателей естественного иммунитета ротовой жидкости (содержание иммуноглобулинов и лизоцима).

При исследовании уровня секреторного иммуноглобулина А у здоровых детей г. Донецка в возрасте 1-3 лет установлено, что его содержание в ротовой жидкости составило $199,94 \pm 15,41$ мг/л (Me=198,53; 172,54-226,51). Анализ полученных данных содержания SIgA у больных ОГС детей показал статистически значимое снижение этого показателя по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$) в 1,83 раза. Концентрация SIgA у больных ОГС детей в возрасте 1-3 лет составила $109,23 \pm 2,90$ мг/л (Me=108,80; 105,01-113,90). Дефицит SIgA говорит о снижении местного иммунитета.

В результате нашего исследования было установлено, что у здоровых детей в возрасте 1-3 лет содержание лизоцима в ротовой жидкости составило $40,73 \pm 1,62$ мкг/мл (Me=41,00; 38,00-43,00). У больных ОГС детей уровень лизоцима отличался от аналогичного показателя здоровых детей и составлял $20,03 \pm 1,04$ мкг/мл (Me=20,00; 18,00-23,00) ($p < 0,05$).

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую ($p < 0,05$) средней силы положительную корреляционную связь между количеством неизмененных нейтрофилов в микроскопических препаратах с десны и между содержанием лизоцима у больных ($R = +0,395$). Это предположительно объясняется тем, что на фоне иммуносупрессии при ГВИ страдают факторы как клеточного, так и гуморального иммунитета, что отражается в снижении обоих этих показателей.

При этом следует отметить, что у больных детей уровень SIgA ($109,23 \pm 2,90$ мг/л), лизоцима ($20,03 \pm 1,0$ мкг/мл), РАМ с эрозии ($29,10 \pm 6,13\%$) и РАМ с десны ($29,68 \pm 3,64\%$) были примерно в 2 раза ниже, чем аналогичные показатели у здоровых детей: SIgA ($199,94 \pm 15,41$ мг/л), лизоцим ($40,73 \pm 1,62$ мкг/мл), показатель РАМ с участка покровной слизистой ($68,30 \pm 6,40\%$) и РАМ с десны ($67,67 \pm 6,28\%$) соответственно.

Таким образом, снижение содержания SIgA и лизоцима в ротовой жидкости, наблюдаемое нами у детей с ОГС, указывало на снижение неспецифической резистентности и недостаточность системы местного иммунитета. Это является, на наш взгляд, важным звеном в патогенезе заболевания.

РАЗДЕЛ 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

5.1. Оценка клинической эффективности лечения детей с острым герпетическим стоматитом

Для оценки влияния традиционного и запатентованного нами способов лечения на клинические симптомы ОГС был проведен сравнительный анализ сроков купирования основных симптомов заболевания (наступления эпителизации элементов поражения, длительности течения гингивита и лимфаденита).

Было установлено, что полная эпителизация эрозий в основной группе наступала на $5,03 \pm 0,12$ сутки, а в группе сравнения на – $7,63 \pm 0,15$ сутки. Разрешение гингивита в основной группе наблюдалось на $7,53 \pm 0,11$ сутки, а в группе сравнения на – $11,40 \pm 0,17$ сутки. Лимфаденит исчезал в основной группе к $10,20 \pm 0,16$ суткам, а в группе сравнения лишь к $13,53 \pm 0,18$ суткам (табл. 11). Клинические наблюдения за динамикой изменения симптомов отражены на рисунках 20-24.

Таблица 11 – Сроки купирования клинических симптомов ОГС средней степени тяжести в зависимости от вида лечения

Симптом ОГС	Сроки (сутки)	
	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)
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 $p < 0,0001$		

Было установлено, что при использовании предложенного нами способа лечения ОГС (применяемого в основной группе) удалось достоверно сократить сроки купирования основных местных проявлений, что отражено на рисунке 20. Общее состояние соразмерно местному также улучшалось значительно быстрее.

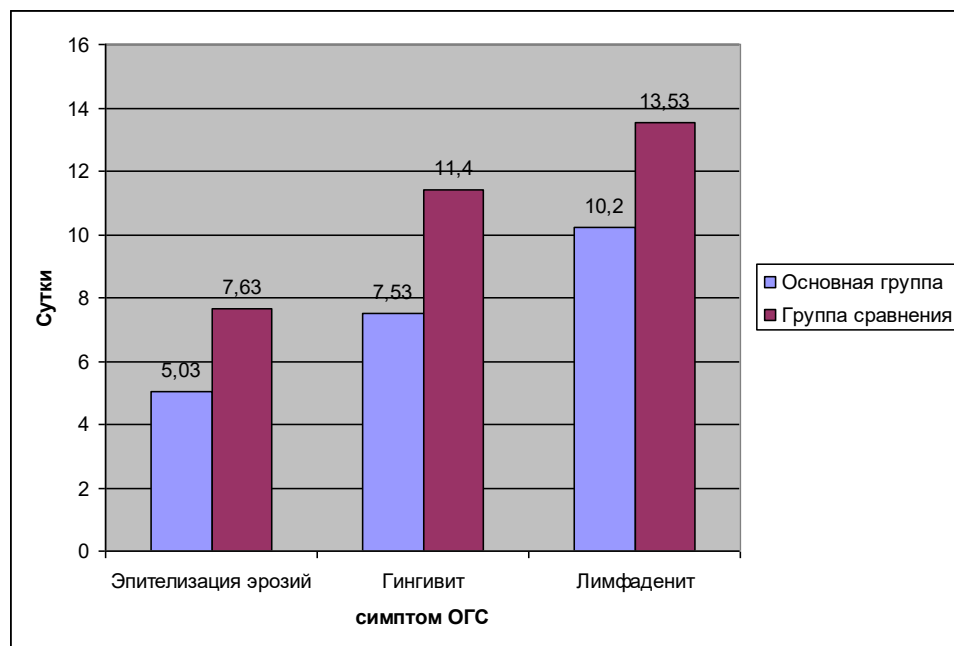


Рисунок 20 – Сроки исчезновения клинических симптомов ОГС средней степени тяжести в основной группе и в группе сравнения

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет говорить о том, что предложенный нами способ лечения с использованием раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал Первые зубы» позволяет достоверно $p < 0,0001$ сократить сроки купирования местных симптомов ОГС, а значит и сократить в целом длительность лечения заболевания по сравнению с традиционной схемой лечения.

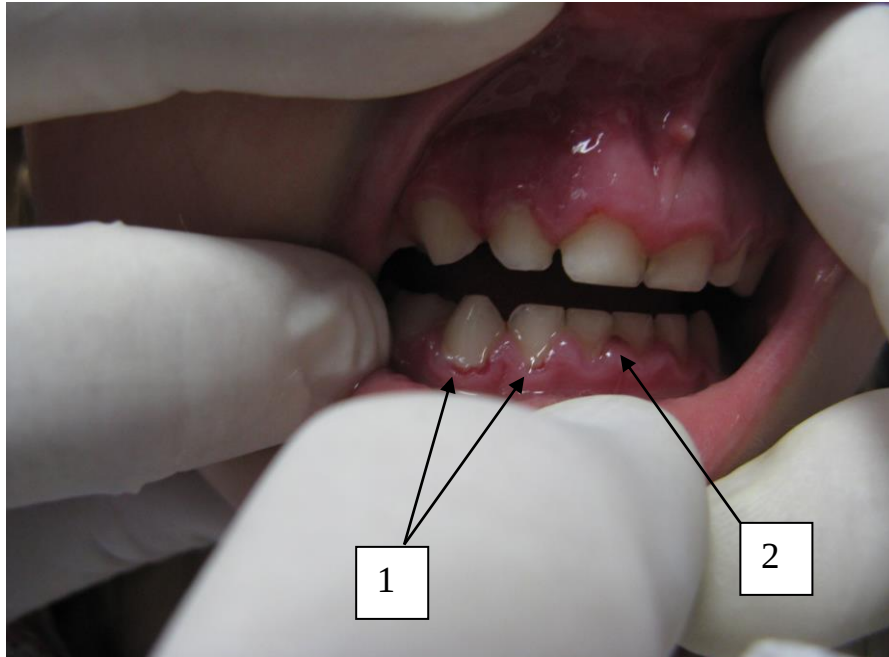


Рисунок 21 – Ребенок 3 лет, ОГС, до лечения. 1 – участки изъязвления десны в области 82, 83. 2 – гиперемия десны в области 81, 71 зубов.



Рисунок 22 – Тот же ребенок, что на рис. 21 в динамике через 4 дня после начала лечения предложенным нами способом. Участки изъязвления десны не определяются.



Рисунок 23 – Ребенок 2 лет, ОГС, до лечения. Стрелками 1 обозначены герпетические эрозии на слизистой оболочке языка.

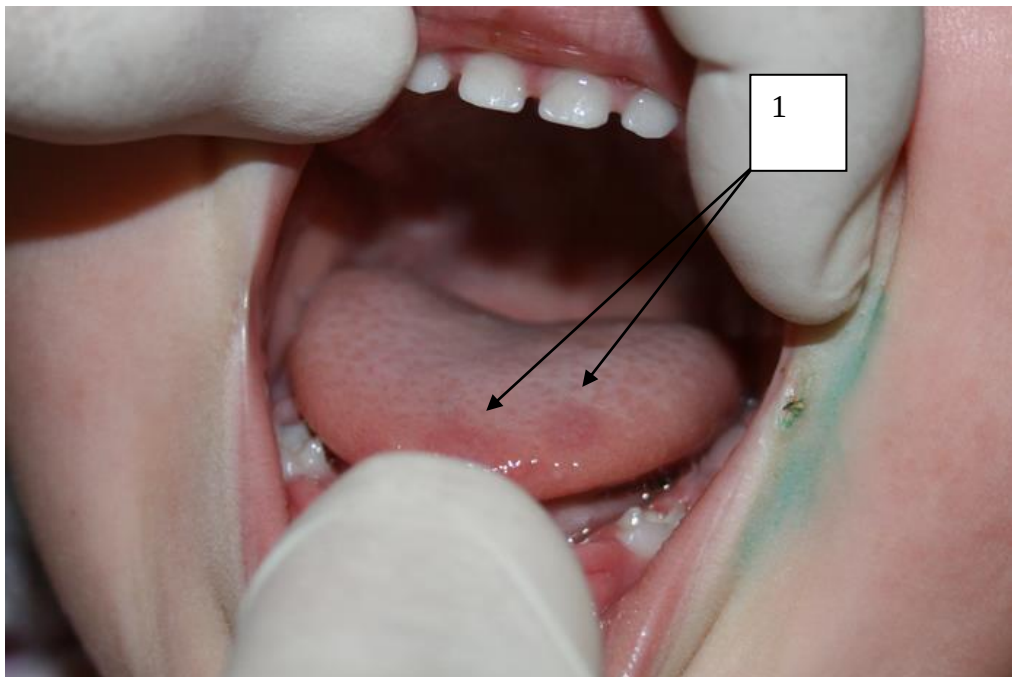


Рисунок 24 – Тот же ребенок, что на рис. 23 – в динамике через 4 дня лечения предложенным нами способом. Стрелками 1 указана частичная эпителизация эрозий на языке.

5.2. Цитологическая оценка эффективности лечения детей с острым герпетическим стоматитом

Для оценки эффективности лечения в динамике у детей с ОГС нами был использован мониторинг цитограмм до начала лечения, на третьи и шестые сутки с момента обращения. По данным цитограмм оценивался процесс регенерации эрозий с трехдневным интервалом. Трехдневный интервал был выбран для удобства регистрации значимых изменений цитограммы до лечения, в середине и ближе к концу заболевания. Оригинальный алгоритм анализа цитограмм, предложенный нами, дает возможность оценить не только динамику регенерации эпителия, но и патогенез процессов, происходящих в десне при ОГС, так как впервые нами проводился анализ цитограмм, взятых не только с эрозии (покровный тип СОПР), но и с поверхности десны (жевательный тип). Также алгоритм позволяет определить относительное количество и морфотипы микрофлоры на пораженных участках СОПР, проанализировать состояние местного иммунитета полости рта. Такой комплексный подход к анализу цитограмм позволяет контролировать эффективность лечения.

5.2.1. Оценка эффективности лечения острого герпетического стоматита по данным цитограмм с поверхности эрозии (расположенной на покровной слизистой)

Характеристика цитограмм с герпетических эрозий, расположенных на покровной СОПР, до лечения и в динамике лечения в основной группе и в группе сравнения представлена в таблицах 12-14.

В течение лечения в основной группе и в группе сравнения отмечались изменения в составе цитограмм. На третьи сутки лечения, в обеих группах

наблюдалось некоторое уменьшение числа эпителиоцитов в полях зрения в сравнении с состоянием до начала лечения.

Таблица 12 – Показатели цитогамм с поверхности эрозии (расположенной на покровной слизистой) у больных ОГС до лечения

Показатель цитогаммы	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
Эпителиоцитов всего, %	40,80±1,75 Me=41,00 (38,00-43,00)	40,40±1,89 Me=40,00 (38,00-43,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	5,80±0,76 Me=6,00 (5,00-7,00)	5,80±1,19 Me=6,00 (4,00-7,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	35,00±1,44 Me=35,00 (33,00-37,00)	34,60±1,52 Me=35,00 (32,00-36,00)
Лейкоциты всего, %	43,80±2,17 Me=44,00 (41,00-47,00)	44,60±2,28 Me=46,00 (41,00-47,00)
Нейтрофилы неизменные, %	26,00±1,44 Me=26,00 (24,00-28,00)	26,80±1,75 Me=27,00 (24,00-29,00)
Нейтрофилы измененные, %	13,60±1,04 Me=14,00 (12,00-15,00)	13,80±0,76 Me=14,00 (13,00-15,00)
Фагоциты, %	4,20±0,76 Me=4,00 (3,00-5,00)	4,00±0,64 Me=4,00 (3,00-5,00)
Лимфоциты, %	11,40±1,04 Me=11,00 (10,00-13,00)	11,00±0,91 Me=11,00 (10,00-12,00)
Моноциты, %	4,00±0,91 Me=4,00 (3,00-5,00)	4,00±0,64 Me=4,00 (3,00-5,00)

Установлено, что на третьи сутки изменялось соотношение поврежденных и неповрежденных эпителиоцитов. До лечения поврежденные эпителиоциты в препаратах пациентов обеих групп превышали неповрежденные примерно в 6 раз (табл. 12). Через три дня после начала лечения соотношение неповрежденных и поврежденных эпителиоцитов в группах было достоверно различным ($p < 0,05$). Так, в основной группе число неповрежденных эпителиальных клеток составило $17,43 \pm 1,30\%$, а поврежденных – $21,27 \pm 1,36\%$, т.е. эпителиоциты с признаками деструкции в основной группе превышали неповрежденные лишь в 1,22 раза (табл. 13). В то время как в группе сравнения содержание неповрежденных клеток составило $8,77 \pm 1,57\%$, а поврежденных эпителиоцитов – $30,97 \pm 1,77\%$, т.е. поврежденные эпителиоциты превышали неповрежденные в группе сравнения в 3,53 раза (табл. 13).

Таблица 13 – Показатели цитограммы с поверхности эрозии (расположенной на покровной слизистой) у больных ОГС на третьи сутки лечения

Показатель цитограммы	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
Эпителиоцитов всего, %	$39,73 \pm 3,07$ Me=40,00 (36,00-45,00)	$38,70 \pm 2,04$ Me=39,00 (35,00-41,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	$8,77 \pm 1,57$ Me=9,00 (7,00-12,00)	$17,43 \pm 1,30$ * Me=17,50 (15,00-20,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	$30,97 \pm 1,77$ Me=31,00 (29,00-35,00)	$21,27 \pm 1,36$ * Me=21,00 (19,00-23,00)
Лейкоциты всего, %	$41,83 \pm 2,25$ Me=42,00 (38,00-44,00)	$28,50 \pm 2,42$ * Me=28,00 (26,00-32,00)
Нейтрофилы неизмененные, %	$23,03 \pm 1,13$ Me=23,00	$12,30 \pm 2,28$ * Me=12,00

	(21,00-24,00)	(9,00-15,00)
Нейтрофилы измененные, %	12,57±2,37 Me=14,00 (8,00-15,00)	6,80±0,76 * Me=7,00 (6,00-8,00)
Фагоциты, %	6,23±0,77 Me=6,00 (5,00-7,00)	9,40±1,04 * Me=9,00 (8,00-11,00)
Лимфоциты, %	12,97±1,65 Me=14,00 (10,00-15,00)	23,60±1,04 * Me=23,50 (22,00-26,00)
Моноциты, %	5,47±1,01 Me=5,00 (3,00-7,00)	9,20±0,76 * Me=9,00 (8,00-10,00)
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне $p<0,05$.		

Значительное преобладание поврежденных эпителиальных клеток над неповрежденными в группе сравнения свидетельствует о том, что регенеративные процессы в участке эрозии на третьи сутки не преобладают над деструктивными.

У 17 (56,67±9,05%) детей из 30 больных в основной группе и у 16 (53,33±9,11%) детей из 30 в группе сравнения до лечения в цитогамме с эрозии выявлялись гигантские многоядерные клетки. Уже на третьи сутки лечения у детей основной группы, не было выявлено этих клеток. Однако, в группе сравнения на третий день лечения у 7 человек из 30 (23,33±7,72%) выявлялись ГМК. Это говорит о том, что в группе сравнения на третий день лечения еще преобладали дегенеративные процессы в эпителии. В группе сравнения гигантские многоядерные клетки исчезали лишь на шестые сутки.

На шестые сутки лечения динамика отличий между основной группой и группой сравнения по эпителиальной популяции клеток была еще более наглядной (табл. 14). В препаратах с эрозии отмечалось уменьшение общего

количества эпителиоцитов в п/з на шестые сутки по сравнению с обследованием до начала лечения. Число эпителиальных клеток с признаками деструкции на шестые сутки в группе сравнения ($24,80 \pm 1,27$) достоверно превышало (в 3,02 раза) таковой показатель у пациентов основной группы ($8,20 \pm 0,76$) ($p < 0,05$).

Таблица 14 – Показатели цитогамм с поверхности эрозии (расположенной на покровной слизистой) у больных ОГС на шестые сутки лечения

Показатель цитогаммы	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
Эпителиоцитов всего, %	$43,77 \pm 2,19$ Me=45,00 (40,00-46,00)	$86,70 \pm 1,58$ * Me=86,00 (85,00-90,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	$18,97 \pm 1,56$ Me=20,00 (16,00-20,00)	$78,50 \pm 2,05$ * Me=78,00 (76,00-82,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	$24,80 \pm 1,27$ Me=25,00 (22,00-26,00)	$8,20 \pm 0,76$ * Me=8,00 (7,00-9,00)
Лейкоциты всего, %	$28,60 \pm 2,53$ Me=28,00 (26,00-32,00)	$12,53 \pm 1,52$ * Me=13,00 (9,00-14,00)
Нейтрофилы неизмененные, %	$12,40 \pm 2,37$ Me=12,00 (9,00-15,00)	$8,80 \pm 1,52$ * Me=8,00 (6,00-11,00)
Нейтрофилы измененные, %	$6,77 \pm 0,77$ Me=7,00 (6,00-8,00)	$1,80 \pm 0,41$ * Me=2,00 (1,00-2,00)
Фагоциты, %	$9,43 \pm 1,00$ Me=9,00 (8,00-11,00)	$1,93 \pm 0,94$ * Me=2,00 (1,00-3,00)
Лимфоциты, %	$18,40 \pm 0,50$ Me=18,00	$0,77 \pm 0,77$ * Me=1,00

	(18,00-19,00)	(0,00-2,00)
Моноциты, %	9,23±0,73 Me=9,00 (8,00-10,00)	0,00±0,00 * Me=0,00 (0,00-0,00)
Примечание: * – статистически значимое различие на уровне $p<0,05$.		

Количество неповрежденных и поврежденных эпителиальных клеток позволяло судить о репаративных процессах в участках эрозий. Большое количество клеток с признаками деструкции в группе сравнения (рис. 26) на шестые сутки говорит о том, что полная эпителизация еще не наступила, необходимо продолжать активное местное лечение, в том числе уделяя значительное внимание участкам эрозий. Динамика содержания эпителиоцитов с признаками деструкции в цитограммах с эрозий в основной группе и в группе сравнения демонстрирует уменьшение количества поврежденных клеток (рис. 25).

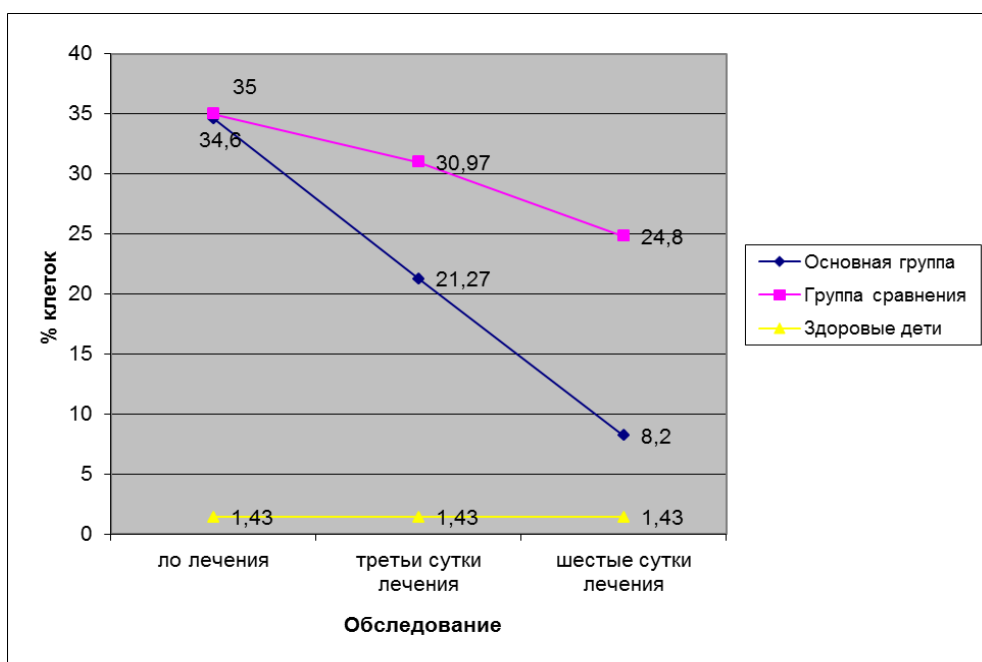


Рисунок 25 – Количество эпителиальных клеток с признаками деструкции у больных ОГС в цитограммах с эрозии (расположенной на покровной СОПР) в динамике лечения

В основной группе уменьшение количества поврежденных эпителиоцитов развивалось стремительно. Это приводило к тому, что показатели эпителиальной популяции в цитограмме пациентов основной группы практически приближались к аналогичным у здоровых пациентов, что говорит об эпителизации эрозии и восстановлении структуры эпителия, о чем свидетельствуют и клинические наблюдения за пациентами данной группы.

В процессе лечения число клеток соединительнотканной популяции в материале поверхностной биопсии, взятом с эрозии (расположенной на покровной СОПР), изменялось. В цитограммах с поверхности эрозии до лечения в обеих группах определялось большое количество разрушенных нейтрофилов, слабо выраженный фагоцитоз и высокий количественный показатель бактериальной микрофлоры. Это свидетельствует о низком уровне клеточного иммунитета и низкой реактивности больных. На третий день лечения количество фагоцитов в основной группе увеличилось в 2,33 раза: с $4,04 \pm 0,64\%$ до $9,40 \pm 1,04\%$ (табл. 13). Это говорит о повышении неспецифической резистентности полости рта больных в основной группе по сравнению с группой сравнения, в которой количество фагоцитов увеличилось только в 1,48 раза (с $4,20 \pm 0,76\%$ до $6,23 \pm 0,77\%$).

В группе сравнения на третьи сутки в цитограмме с герпетической эрозии сохранялось некоторое число эритроцитов, исчезали они лишь к шестому дню. В основной группе, эритроциты в п/з не встречались начиная с третьего дня лечения, что свидетельствует об уменьшении проницаемости сосудов в этой группе, и восстановлении барьерной функции СОПР при лечении предложенным нами способом.

На шестые сутки лечения клеточный состав цитограмм основной группы существенно изменялся по сравнению с препаратами до лечения и по сравнению с группой сравнения. На шестые сутки (табл. 14) в основной группе значительно уменьшалось количество клеточных элементов в п/з в

целом в цитограмме, изменялось соотношение эпителиоцитов и лейкоцитов, уменьшалось содержание лимфоцитов, исчезали моноциты и эритроциты. Клеточный состав цитограмм с эрозии в основной группе практически приближался к таковому у здоровых детей.

Для оценки состояния местного иммунитета по данным цитограмм в динамике изучали ИСЭЛ и ИСНЛ (табл. 15). При стихании воспалительных явлений в полости рта эти цитологические индексы повышались, постепенно приближаясь к нормальным показателям.

В основной группе ИСЭЛ увеличивался в 7,75 раз с $0,91 \pm 0,09$ до лечения до $7,05 \pm 1,17$ на шестые сутки лечения, приближаясь к норме (норма: 8,9-12,1). А в группе сравнения ИСЭЛ на третьи сутки практически не отличался от показателя до лечения, к шестым суткам индекс увеличивался лишь в 1,67 раза с $0,93 \pm 0,08$ до $1,55 \pm 0,20$ (по сравнению с состоянием до лечения), что значительно ниже нормы. ИСНЛ в основной группе увеличивался в 2,79 раза с $2,23 \pm 0,08$ до лечения до $6,23 \pm 1,27$ на шестые сутки лечения, соответствуя норме (норма: 5,9-9,0). А в группе сравнения ИСНЛ увеличивается в 1,45 раза с $2,24 \pm 0,27$ до $3,24 \pm 0,19$, что значительно ниже нормы.

Таблица 15 – Динамика ИСЭЛ и ИСНЛ в области герпетической эрозии (расположенной на покровной СОПР) при лечении ОГС

Срок обследования	Группа сравнения (n=30)		Основная группа (n=30)	
	ИСЭЛ	ИСНЛ	ИСЭЛ	ИСНЛ
До лечения	$0,93 \pm 0,08$ Me=0,93 (0,81-1,02)	$2,24 \pm 0,27$ Me=2,14 (2,00-2,75)	$0,91 \pm 0,09$ Me=0,87 (0,81-1,05)	$2,23 \pm 0,08$ Me=2,29 (2,13-2,31)
Третьи сутки лечения	$0,95 \pm 0,11$ Me=0,98 (0,82-1,13)	$2,45 \pm 0,69$ Me=2,14 (1,80-3,88)	$1,37 \pm 0,17$ * Me=1,43 (1,09-1,58)	$3,21 \pm 0,20$ * Me=3,33 (2,88-3,42)
Шестые сутки лечения	$1,55 \pm 0,20$ Me=1,61	$3,24 \pm 0,19$ Me=3,33	$7,05 \pm 1,17$ * Me=6,62	$6,23 \pm 1,27$ * Me=5,50

	(1,25-1,77)	(3,00-3,50)	(6,14-10,00)	(5,50-9,00)
Примечание: * - отличие от группы сравнения; $p < 0,05$.				

При цитологическом исследовании материала поверхностной биопсии с эрозии для оценки неспецифической резистентности СОПР в динамике лечения изучали также показатель РАМ. Как видно из таблицы 16, в процессе лечения количество РАМ-положительных клеток на поверхности герпетической эрозии увеличивается в обеих группах (рис. 26). На шестые сутки в основной группе показатель РАМ с поверхности эрозии составлял $61,80 \pm 3,73\%$, что приближается к показателю здоровых пациентов ($68,30 \pm 6,40\%$), в то время как в группе сравнения РАМ составлял всего $49,90 \pm 5,60\%$.

Таблица 16 – Динамика РАМ клетками эпителия в области герпетической эрозии (расположенной на покровной СОПР) при лечении ОГС (%)

Срок обследования	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
До лечения	$29,90 \pm 5,35$ Me=30,50 (20,00-39,00)	$28,30 \pm 6,81$ Me=30,50 (15,00-38,00)
Третьи сутки лечения	$40,27 \pm 5,14$ Me=41,00 (31,00-48,00)	$45,10 \pm 5,18$ * Me=45,00 (35,00-54,00)
Шестые сутки лечения	$49,90 \pm 5,60$ Me=51,50 (38,00-57,00)	$61,80 \pm 3,73$ * Me=62,00 (54,00-68,00)
Примечание: * - отличие от группы сравнения; $p < 0,05$.		

Статистически значимое повышение РАМ в основной группе свидетельствует о повышении неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта под влиянием разработанной нами схемы лечения.

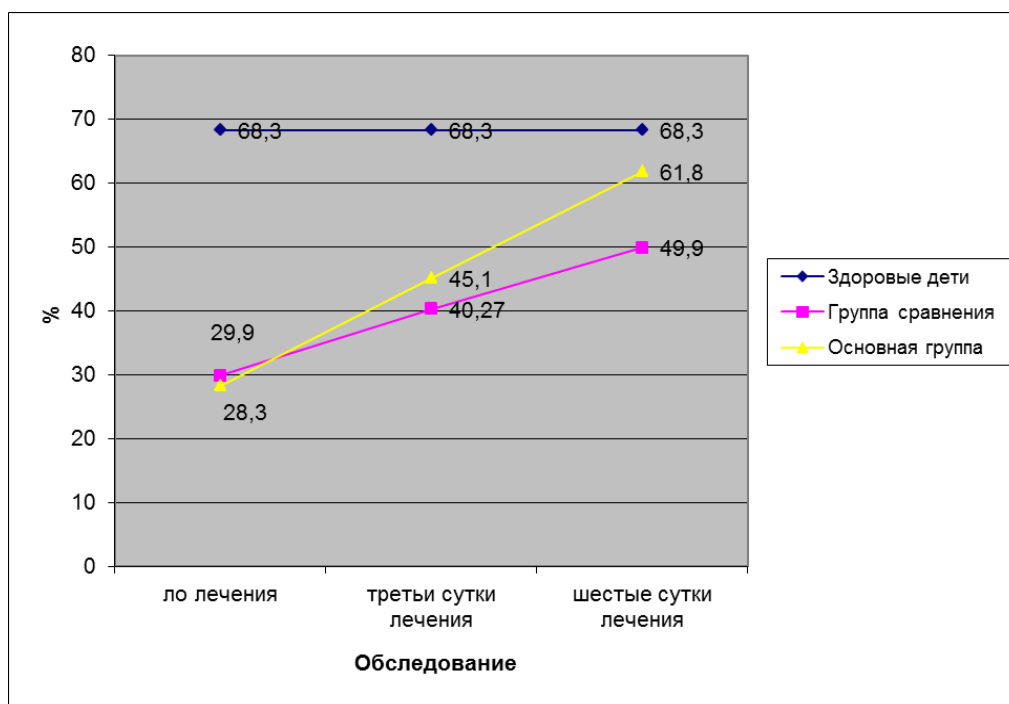


Рисунок 26 – Динамика РАМ в области герпетической эрозии в процессе лечения в сравнении с РАМ здоровых детей, %

Изменение количественного показателя бактериальной микрофлоры с поверхности эрозии при лечении ОГС представлено в таблице 17. До лечения в группе сравнения КПБМ составил $2,97 \pm 0,49$ балла, в основной – $2,73 \pm 0,74$. В процессе лечения наблюдается уменьшение количества микрофлоры в препаратах. В основной группе КПБМ к шестым суткам статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 17 – Динамика количественного показателя бактериальной микрофлоры с поверхности эрозии при лечении ОГС (баллы)

Срок обследования	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
До лечения	$2,97 \pm 0,49$ $Me = 3,00$ (2,00-4,00)	$2,73 \pm 0,74$ $Me = 3,00$ (1,00-4,00)
Третьи сутки лечения	$2,73 \pm 0,78$ $Me = 3,00$ (1,00-4,00)	$2,47 \pm 0,73$ $Me = 3,00$ (1,00-4,00)

Шестые сутки лечения	2,33±0,61 Me=2,00 (1,00-3,00)	1,30±0,60 * Me=1,00 (1,00-3,00)
Примечание: * - отличие от группы сравнения; p<0,05.		

Было установлено, что в процессе лечения снижается частота обнаружения грибов в п/з у пациентов (табл. 18). В основной группе до лечения у 15 человек обнаруживались грибы в цитогамме. К шестым суткам лишь у 2 пациентов (6,67±4,55%) основной группы обнаруживались грибы, что достоверно отличается от группы сравнения (p<0,05). В группе сравнения количество пациентов с обнаруженными грибами в цитогаммах снизилось с 14 пациентов (46,67±9,11%) до 9 пациентов (30,00±8,37%). Предложенный нами способ лечения оказывает влияние на сопутствующую бактериально-грибковую микрофлору, снижая ее количество, тем самым, предупреждая вероятность возникновения бактериально-грибковых осложнений на фоне ОГС.

Таблица 18 – Количество пациентов, у которых установлено наличие грибов в цитогаммах с эрозии (на покровной слизистой) в динамике лечения ОГС (%)

Срок обследования	Группа сравнения (n=30), количество пациентов, %	Основная группа (n=30), количество пациентов, %
До лечения	14 пациентов 46,67±9,11	15 пациентов 50,00±9,13%
Третьи сутки лечения	12 пациентов 40,00±8,94%	9 пациентов 30,00±8,37%
Шестые сутки лечения	9 пациентов 30,00±8,37%	2 пациента 6,67±4,55% *
Примечание: * - отличие от группы сравнения; p<0,05.		

Таким образом, анализ цитогрaмм с герпетических эрозий (расположенных на покровной СОПР) позволяет сделать вывод о том, что на шестые сутки лечения цитологические показатели в основной группе свидетельствуют об эпителизации эрозий, восстановлении целостности эпителия, его защитной и барьерной функций. Это подтверждают и клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что заживление эрозий у пациентов основной группы наступало в среднем на $5,03 \pm 0,12$ сутки. В то время как данные цитогрaмм с эрозий пациентов группы сравнения свидетельствуют о том, что восстановления эпителия не произошло к шестому дню лечения, это подтверждается и клиническими данными (эпителизация наступала на $7,63 \pm 0,15$ сутки).

5.2.2. Оценка эффективности лечения острого герпетического стоматита по данным цитогрaмм с поверхности десны (жевательная слизистая)

Характеристика цитогрaмм с десны (жевательный тип СОПР) больных ОГС до лечения и в динамике лечения традиционным и предложенным нами способом представлена в таблицах 19-21.

Лечение в основной группе и группе сравнения приводило к изменению качественного и количественного состава цитогрaмм. Изменялось число поврежденных и неповрежденных эпителиоцитов с десны. Через три дня лечения отмечено, что соотношение поврежденных и неповрежденных эпителиоцитов в группах достоверно различалось ($p < 0,05$). В основной группе число поврежденных эпителиоцитов составляло $23,50 \pm 1,79\%$ (табл. 20), что превышало неповрежденные в 1,16 раза ($20,20 \pm 1,13\%$). В группе сравнения число поврежденных эпителиоцитов превышало неповрежденные в 2,16 раза ($27,60 \pm 2,92\%$ к $12,77 \pm 1,45\%$). Это говорит о том, что на третьи сутки деструктивные процессы в десне у пациентов обеих групп

превалировали над регенеративными, однако в основной группе процессы дегенерации выражены меньше, чем в группе сравнения.

Таблица 19 – Показатели цитогамм с поверхности десны (жевательная СОПР) у больных ОГС до лечения

Показатель цитогаммы	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
Эпителиоцитов всего, %	39,57±3,10 Me=39,50 (36,00-45,00)	39,53±2,97 Me=39,50 (36,00-45,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	8,73±1,55 Me=9,00 (7,00-12,00)	8,90±1,52 Me=9,00 (7,00-12,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	30,83±1,86 Me=30,50 (29,00-35,00)	30,63±1,73 Me=30,50 (29,00-35,00)
Лейкоциты всего, %	42,00±2,00 Me=42,00 (38,00-44,00)	41,97±2,03 Me=42,00 (38,00-44,00)
Нейтрофилы неизмененные, %	22,80±1,24 Me=23,00 (21,00-24,00)	22,77±1,30 Me=23,00 (20,00-24,00)
Нейтрофилы измененные, %	13,10±1,37 Me=14,00 (10,00-15,00)	13,13±1,31 Me=14,00 (10,00-15,00)
Фагоциты, %	6,10±0,76 Me=6,00 (5,00-7,00)	6,07±0,74 Me=6,00 (5,00-7,00)
Лимфоциты, %	12,97±1,65 Me=14,00 (10,00-15,00)	13,00±1,60 Me=14,00 (10,00-15,00)
Моноциты, %	5,47±1,00 Me=5,00 (3,00-7,00)	5,50±0,97 Me=5,00 (3,00-7,00)

Соотношение неповрежденных и поврежденных эпителиоцитов на шестые сутки (табл. 21) в обеих группах имело статистически значимые отличия ($p < 0,05$). В основной группе число неповрежденных эпителиоцитов на десне в эти сроки уже несколько превышало число поврежденных: $34,33 \pm 1,47\%$ и $21,47 \pm 1,28\%$ соответственно. Такое соотношение служит признаком того, что в этой группе преобладают процессы регенерации десны. В группе сравнения к данному сроку число поврежденных эпителиоцитов все еще несколько (в 1,03 раза) превышало число неповрежденных (число неповрежденных эпителиоцитов – $26,80 \pm 2,34\%$, поврежденных – $27,60 \pm 2,92\%$).

В процессе лечения число клеток соединительнотканной популяции в цитограмме с пораженной десны больных ОГС снижалось в обеих группах.

Таблица 20 – Показатели цитограмм с поверхности десны (жевательная СОПР) у больных ОГС на третий день лечения

Показатель цитограммы	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
Эпителиоцитов всего, %	$40,37 \pm 3,50$ Me=40,00 (35,00-49,00)	$43,70 \pm 2,17$ * Me=45,00 (40,00-46,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	$12,77 \pm 1,45$ Me=13,00 (10,00-16,00)	$20,20 \pm 1,13$ * Me=20,00 (18,00-23,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	$27,60 \pm 2,92$ Me=27,50 (23,00-35,00)	$23,50 \pm 1,79$ * Me=23,00 (20,00-26,00)
Лейкоциты всего, %	$41,43 \pm 2,34$ Me=41,00 (38,00-45,00)	$28,73 \pm 2,42$ * Me=28,00 (26,00-32,00)
Нейтрофилы неизмененные, %	$22,57 \pm 1,36$ Me=23,00 (20,00-24,00)	$12,53 \pm 2,21$ * Me=12,00 (9,00-15,00)

Нейтрофилы измененные, %	12,30±1,46 Me=12,50 (10,00-14,00)	6,77±0,77 * Me=7,00 (6,00-8,00)
Фагоциты, %	6,57±0,77 Me=7,00 (5,00-8,00)	9,43±1,00 * Me=9,00 (8,00-11,00)
Лимфоциты, %	12,83±1,58 Me=13,00 (10,00-15,00)	18,17±0,65 * Me=18,00 (17,00-19,00)
Моноциты, %	5,37±0,96 Me=5,00 (3,00-7,00)	9,40±0,85 * Me=9,00 (8,00-11,00)
Примечание: * - отличие от группы сравнения; p<0,05.		

Большое количество разрушенных нейтрофилов, слабо выраженный фагоцитоз и большое количество микрофлоры в препаратах с десны, как и с эрозии до лечения в обеих группах (в группе сравнения количество микрофлоры составило 3,30±0,60 балла, в основной – 3,40±0,56 балла) свидетельствует о низкой реактивности больных. На третий день лечения (табл. 20) количество фагоцитов в основной группе увеличилось в 1,55 раза – с 6,07±0,74% до 9,43±1,00%. В группе сравнения количество фагоцитов за это время практически не изменилось (6,10±0,76% и 6,57±0,77%).

Следует отметить, что в обеих группах на третьи сутки в препарате с десны присутствовало определенное количество эритроцитов, что свидетельствует о том, что проницаемость сосудов десны у больных ОГС через три дня лечения еще остается значительной. На шестой день лечения в основной группе эритроциты в материале с десны не обнаруживались, что говорит о нормализации проницаемости сосудов и восстановлении барьерной функции СОПР в области десны. У пациентов группы сравнения даже на шестые сутки сохранялось незначительное число эритроцитов. Такие

результаты свидетельствуют о том, что при лечении пациентов с ОГС предложенным нами способом наблюдается достоверно более быстрая положительная динамика восстановления структуры и нормализация функций слизистой оболочки десны ($p<0,05$). Однако, в обеих группах на шестые сутки полного восстановления цитологической картины десны не происходит, хотя в основной группе показатели приближаются к показателям у здоровых.

Таблица 21 – Показатели цитограмм с поверхности десны (жевательная СОПР) у больных ОГС на шестые сутки лечения

Показатель цитограммы	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
Эпителиоцитов всего, %	40,17±2,96 Me=40,00 (35,00-45,00)	55,80±1,47 * Me=56,00 (53,00-58,00)
Не поврежденные эпителиоциты, %	13,37±1,67 Me=13,00 (11,00-17,00)	34,33±1,47 * Me=34,50 (31,00-37,00)
Эпителиоциты с признаками деструкции, %	26,80±2,34 Me=27,00 (22,00-31,00)	21,47±1,28 * Me=22,00 (19,00-23,00)
Лейкоциты всего, %	41,37±2,34 Me=41,00 (38,00-45,00)	26,53±1,76 * Me=27,00 (24,00-31,00)
Нейтрофилы неизмененные, %	22,53±1,33 Me=23,00 (20,00-24,00)	16,47±1,55 * Me=16,50 (14,00-21,00)
Нейтрофилы измененные, %	11,80±1,65 Me=12,00 (8,00-14,00)	4,23±0,50 * Me=4,00 (3,00-5,00)
Фагоциты, %	7,03±0,85 Me=7,00 (6,00-9,00)	5,83±0,79 * Me=6,00 (5,00-7,00)

Лимфоциты, %	12,67±1,54 Me=13,00 (10,00-15,00)	11,00±1,05 * Me=11,00 (9,00-13,00)
Моноциты, %	5,80±0,80 Me=6,00 (5,00-7,00)	6,67±0,96 * Me=7,00 (5,00-8,00)
Примечание: * - отличие от группы сравнения; p<0,05.		

Динамика ИСЭЛ и ИСНЛ в области десны при лечении ОГС представлена в таблице 22. По мере стихания воспалительных явлений в десне показатели индексов несколько увеличивались, однако динамика увеличения показателей была менее выражена по сравнению с показателями на участке эрозии. Это свидетельствует о том, что восстановление слизистой оболочки в области десны происходит медленнее, чем восстановление в участке эрозии, что согласуется с клиническими данными. В основной группе ИСЭЛ в области десны увеличивался в 2,22 раза с 0,95±0,10 до лечения до 2,11±0,18 на шестые сутки лечения, тем не менее, не достигая нормальных показателей. А в группе сравнения ИСЭЛ на шестые сутки практически не отличался от показателя до лечения (табл. 22).

ИСНЛ в области десны в основной группе увеличивается в 2,40 раза с 2,22±0,26 до лечения до 5,33±0,66 на шестые сутки лечения, приближаясь к нормальному (норма, выявленная нами с десны у здоровых детей: 5,81±0,45). А в группе сравнения ИСНЛ увеличивается в 1,15 раза с 2,23±0,28 до 2,56±0,41 соответственно (табл. 22), что значительно ниже нормы.

Таблица 22 – Динамика ИСЭЛ и ИСНЛ в области десны (жевательная СОПР) при лечении ОГС

Срок обследования	Группа сравнения (n=30)		Основная группа (n=30)	
	ИСЭЛ	ИСЭЛ	ИСЭЛ	ИСНЛ
До лечения	0,95±0,11 Me=0,98	0,95±0,10 Me=0,98	0,95±0,10 Me=0,98	2,23±0,28 Me=2,14

	(0,82-1,12)	(0,82-1,15)	(0,82-1,15)	(1,80-2,90)
Третьи сутки лечения	0,98±0,13 Me=1,00 (0,78-1,29)	1,54±0,20 * Me=1,61 (1,25-1,77)	1,54±0,20 * Me=1,61 (1,25-1,77)	2,40±0,31 Me=2,43 (1,93-3,00)
Шестые сутки лечения	0,98±0,12 Me=1,00 (0,78-1,18)	2,11±0,18 * Me=2,09 (1,74-2,42)	2,11±0,18 * Me=2,09 (1,74-2,42)	2,56±0,41 Me=2,46 (1,93-3,75)
Примечание: * - отличие от группы сравнения; p<0,05.				

Как видно из таблицы 23, в процессе лечения количество РАМ-положительных клеток на десне увеличивается, т. е. неспецифическая резистентность СОПР повышается. В основной группе показатель РАМ увеличивается в 2,05 раза, а в группе сравнения в 1,77 раза. На шестые сутки в основной группе РАМ с десны достигает 60,40±3,85%, в то время как в группе сравнения РАМ составляет 52,80±4,64% (табл. 23). Это говорит о достоверно (p<0,05) более существенном повышении неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта под влиянием предложенного нами лечения, по сравнению с традиционным.

Таблица 23 – Динамика РАМ клетками эпителия десны (жевательная СОПР) при лечении ОГС (%)

Срок обследования	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
До лечения	29,87±3,42 39,00 24,00-37,00	29,50±3,90 30,00 22,00-37,00
Третьи сутки лечения	40,59±4,63 40,00 34,00-50,00	45,90±5,08 * 46,50 34,00-56,00
Шестые сутки лечения	52,80±4,64 52,00 46,00-63,00	60,40±3,85 * 60,50 53,00-68,00
Примечание: * - отличие от группы сравнения; p<0,05.		

Как видно из таблицы 24, в цитограмме с десны у пациентов с ОГС в основной группе на шестые сутки наблюдается существенное снижение числа микрофлоры (в 1,64 раза) – с $3,40 \pm 0,56$ баллов до $2,07 \pm 0,69$; по сравнению с группой, которая лечилась традиционным способом, где данный показатель снизился в 1,24 раза – с $3,30 \pm 0,60$ до $2,67 \pm 0,55$ баллов.

Таблица 24 – Динамика количественного показателя бактериальной микрофлоры с поверхности десны при лечении ОГС (баллы)

Срок обследования	Группа сравнения (n=30)	Основная группа (n=30)
До лечения	$3,30 \pm 0,60$ 3,00 2,00-4,00	$3,40 \pm 0,56$ 3,00 2,00-4,00
Третьи сутки лечения	$3,23 \pm 0,68$ 3,00 1,00-4,00	$3,10 \pm 0,55$ 3,00 2,00-4,00
Шестые сутки лечения	$2,67 \pm 0,55$ 3,00 1,00-3,00	$2,07 \pm 0,69$ * 2,00 1,00-3,00
Примечание: * - отличие от группы сравнения; $p < 0,05$.		

Количество пациентов, у которых выявлены дрожжеподобные грибы в цитограммах с десны (жевательный тип СОПР) у больных ОГС в динамике лечения представлено в таблице 25.

Таблица 25 – Количество пациентов, у которых отмечено наличие грибов рода *Candida* в цитограммах с десны (жевательный тип СОПР) у больных ОГС в динамике лечения (%)

Срок обследования	Группа сравнения (n=30) количество пациентов, %	Основная группа (n=30) количество пациентов, %
До лечения	16 пациентов $53,33 \pm 9,11$	17 пациентов $56,67 \pm 9,05$
Третьи сутки лечения	14 пациентов	11 пациентов

	46,67±9,11	36,67±8,80
Шестые сутки лечения	12 пациентов 40,00±8,94	5 пациента * 16,67±6,80
Примечание: * - отличие от группы сравнения; $p < 0,05$.		

Лечебные мероприятия приводили к снижению случаев обнаружения грибковой микрофлоры в цитограммах с десны у пациентов обеих групп, что наглядно отображено на рисунке 27. В основной группе количество пациентов с выявленными грибами в материале снизилось с 17 человек ($56,67 \pm 9,05\%$) до лечения до 5 человек ($16,67 \pm 6,80\%$) на шестые сутки лечения и приблизилось к таковому у здоровых ($12,50 \pm 5,23\%$). В группе сравнения пациенты с выявленными грибами в цитограмме на шестой день лечения составили $40,00 \pm 8,94\%$, что значительно (в 3,20 раза) превышало таковой показатель у здоровых.

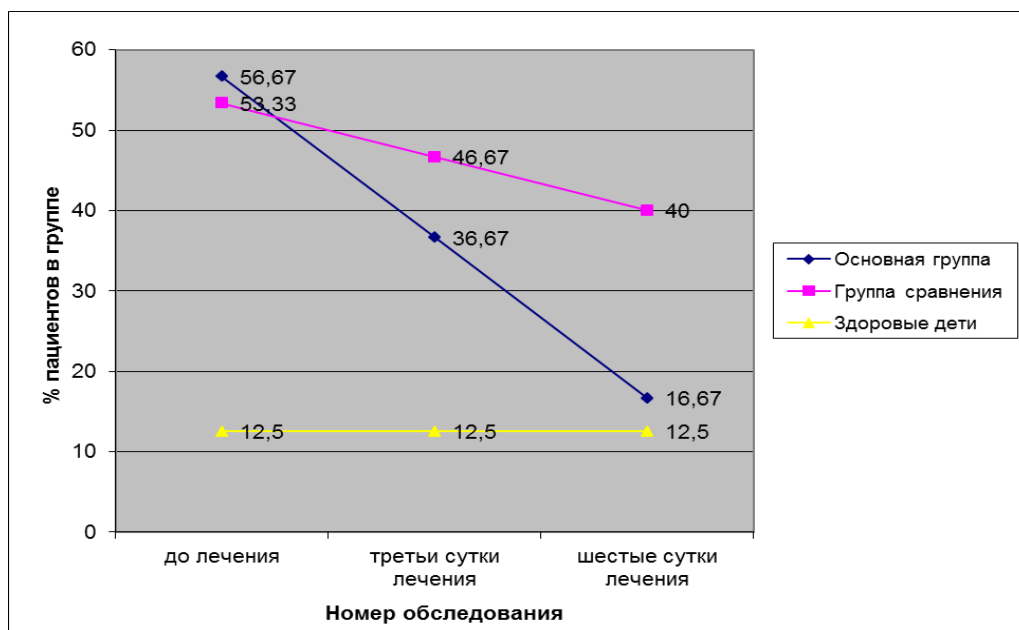


Рисунок 27 – Количество пациентов с ОГС, у которых отмечено наличие грибов рода *Candida* в цитограммах с десны (жевательный тип СОПР) в динамике лечения в сравнении со здоровыми (%)

Таким образом, предложенный нами способ лечения ОГС приводит к более быстрому и существенному снижению количества бактериально-грибковой микрофлоры как в материале с десны, так и с эрозии, практически приближаясь к таковому у здоровых.

Анализируя цитограммы с десны у больных ОГС, можно сделать вывод о том, что к шестым суткам данные цитограмм в основной группе свидетельствуют о превалировании процессов регенерации десны в этой группе над процессами дегенерации в отличие от группы сравнения, где продолжают преобладать процессы дегенерации. В основной группе происходит частичное восстановление целостности эпителия десны. Однако на шестые сутки лечения эти процессы еще не завершены. В то же время следует отметить, что восстановительные процессы в десне в основной группе идут значительно интенсивнее. Это подтверждают и клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что симптомы гингивита у пациентов основной группы проходят в среднем на $7,53 \pm 0,11$ сутки, а у пациентов группы сравнения лишь на $11,40 \pm 0,17$ сутки.

Таким образом, предложенный нами алгоритм анализа цитограмм с двух участков СОПР при ОГС позволяет оптимизировать процесс диагностики патологического процесса.

5.2.3. Результаты внедрения оптимизации цитологической диагностики острого герпетического стоматита

Предложенная оптимизация цитологической диагностики ОГС путем забора материала с двух участков слизистой и анализа цитограмм с обоих участков пораженной СОПР по комплексному алгоритму позволила расширить возможности цитологического метода диагностики.

При анализе микроскопических препаратов, сделанных до лечения установлено, что в материалах с двух участков преобладают процессы

дегенерации или типичных клеточных повреждений. Количество поврежденных эпителиальных клеток значительно преобладает над неповрежденными. В цитограмме с поверхности эрозии (на покровной СОПР) выявлялись патогномоничные для вирусного поражения гигантские многоядерные клетки. Это является следствием цитопатического действия вируса и свидетельствует о его высокой активности на данный момент. Этот факт служит обоснованием для назначения местного противовирусного препарата. В качестве противовирусного препарата у пациентов группы сравнения было использовано традиционное средство «Лаферон», а в основной группе – «Протефлазид».

Неудовлетворительный показатель РАМ, как с эрозии, так и с десны у больных свидетельствует о снижении местного иммунитета и является основанием назначения топических иммуномодуляторов. У пациентов основной группы таким препаратом выступал «Протефлазид».

Наличие большого количества эритроцитов в полях зрения в цитограмме 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 [20]. 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 заключаться в тщательной гигиене полости рта и антисептической обработке десны для профилактики осложнений.

Выявление в цитограммах значительного числа клеток гриба (на любом сроке забора материала) при наличии соответствующей клинической картины может быть расценено как развитие кандидо-герпетической инфекции.

Уравновешивание процессов дегенерации и регенерации в препаратах свидетельствует о снижении цитопатического действия вируса в данном периоде заболевания и о необходимости медикаментозного поддержания процессов эпителизации применением местных кератопластиков. В группе сравнения таким препаратом выступал кератопластик – «Аевит», а в основной группе – «Пансорал первые зубы».

Данные контрольного исследования цитологических препаратов с эрозии на шестые сутки лечения предложенным нами способом свидетельствуют об эпителизации эрозии и восстановлении структуры и функций СОПР в этом участке, чего не наблюдается в группе сравнения.

Цитологические показатели контрольного исследования десны на шестые сутки свидетельствуют о том, что на этом сроке полного восстановления структуры и функции СОПР десны еще не происходит. Однако отдельные цитологические показатели основной группы приближаются к показателям здоровых детей.

Контрольное исследование препаратов поверхностной биопсии с двух участков (ближе к стадии клинического выздоровления) характеризуется уменьшением количества эпителиальных клеток в целом и наличием единичных поврежденных эпителиоцитов. Одновременно с этим наблюдается снижение количества клеток соединительнотканной популяции, уменьшение количества кокковой и грибковой флоры в материале. Такая цитологическая картина служит критерием отмены местного лечения.

Таким образом, предложенный нами способ забора цитологического материала с двух участков СОПР и алгоритм анализа цитограмм при ОГС позволяет оптимизировать процесс диагностики патологического процесса. Предложенная оптимизация лабораторной диагностики предоставляет возможность более четко ориентироваться в патогенезе ОГС, в том числе в процессах, происходящих в эрозированных участках слизистой и в десне. Кроме того, алгоритм анализа цитограмм помогает оценить состояние

микробиоценоза и местного иммунитета полости рта, составить целостную картину заболевания. Полученная комплексная оценка состояния полости рта, в свою очередь, позволяет при необходимости провести коррекцию лечебных мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к лечению, что повышает его эффективность.

5.3. Иммунологическая оценка эффективности лечения детей с острым герпетическим стоматитом

Для оценки эффективности лечения и его влияния на показатели неспецифической резистентности полости рта у детей больных ОГС мы оценивали содержание SIgA и лизоцима в ротовой жидкости в динамике до начала лечения, на третьи и шестые сутки с момента обращения.

В процессе лечения наблюдалось повышение содержания SIgA. В ротовой жидкости детей основной группы содержание SIgA достоверно ($p < 0,05$) выросло по сравнению с группой сравнения, приблизившись к таковому у здоровых детей (табл. 26): до начала лечения этот показатель составлял $109,03 \pm 2,80$ мг/л ($Me = 108,51$; 105,01-113,89), на третьи сутки – $146,49 \pm 1,96$ ($Me = 146,66$; 143,22-150,91) на шестые сутки – $187,80 \pm 6,61$ мг/л ($Me = 188,75$; 172,54-199,67). В группе сравнения показатель SIgA вырос незначительно: до лечения SIgA составлял $109,42 \pm 2,96$ мг/л ($Me = 109,08$; 105,03-113,89), на третьи сутки – $125,63 \pm 5,01$ мг/л ($Me = 126,76$; 116,17-132,34). К шестым суткам (рис. 28) лечения SIgA так и остался значительно ниже (в 1,38 раза), чем у здоровых детей и составлял $144,56 \pm 2,61$ ($Me = 144,79$; 139,11-148,89).

Установлено, что у детей группы сравнения терапия способствовала незначительному повышению содержания лизоцима в ротовой жидкости в 1,43 раза (табл. 27).

Таблица 26 – 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.			

Содержание лизоцима в ротовой жидкости детей группы сравнения повысилось с 20,10±1,06 мкг/мл (Me=20,00; 18,00-22,00) в первые сутки обращения до 24,43±0,86 мкг/мл (Me=24,00; 23,00-26,00) на третьи сутки. А на шестые сутки в группе сравнения лизоцим составил 28,67±0,76 мкг/мл (Me=28,50; 28,00-30,00).

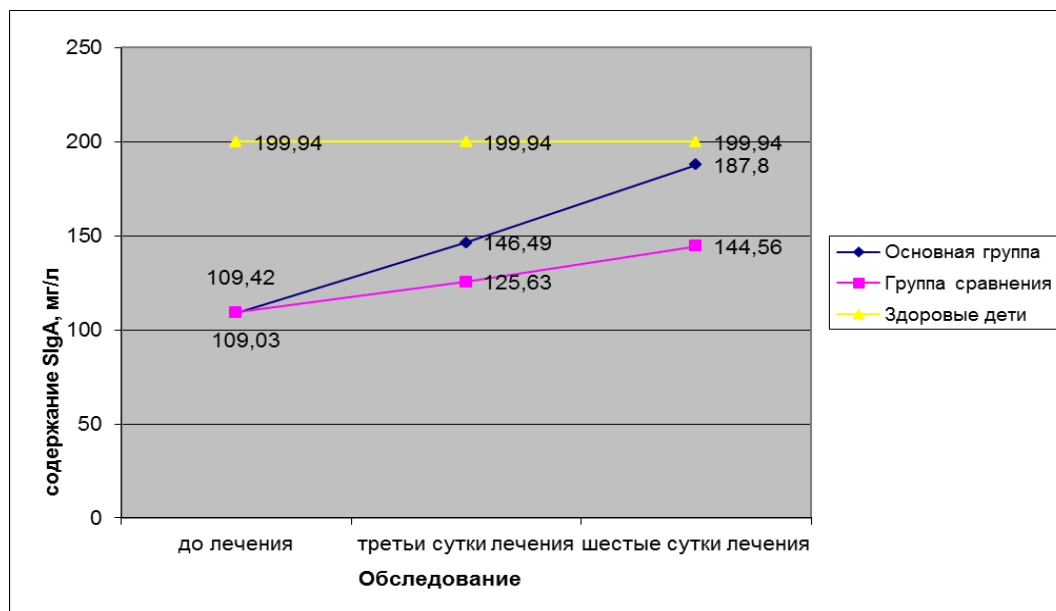


Рисунок 28 – Содержание SIgA в ротовой жидкости у детей с ОГС в динамике в сравнении со здоровыми (мг/л)

В ротовой жидкости детей основной группы содержание лизоцима (табл. 27) выросло значительно (в 1,92 раза) по сравнению с группой сравнения, приблизившись к таковому показателю у здоровых детей (рис. 29). До лечения этот показатель в основной группе составил $19,97 \pm 1,03$ мкг/мл ($Me=20,00$; 19,00-23,00), на третьи сутки – $28,03 \pm 1,38$ мкг/мл ($Me=28,00$; 26,00-31,00), на шестые сутки – $38,87 \pm 1,20$ мкг/мл ($Me=39,00$; 36,00-41,00). Повышение содержания лизоцима в ротовой жидкости детей основной группы может свидетельствовать о формировании достаточно высокой степени антимикробной защиты ротовой полости под влиянием применяемых нами лекарственных средств.

Таблица 27 – 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	$40,73 \pm 1,62$	$20,10 \pm 1,06$	$19,97 \pm 1,03$
Третьи сутки лечения	-	$24,43 \pm 0,86$	$28,03 \pm 1,38$ *
Шестые сутки лечения	-	$28,67 \pm 0,76$	$38,87 \pm 1,20$ *
Примечание: * – отличие от группы сравнения; $p < 0,05$.			

Таким образом, в основной группе под влиянием лечения происходит практически полное восстановление нарушенных в процессе заболевания защитных сил организма, чего не наблюдается в группе сравнения.

Нами выявлен параллельный рост иммунологических показателей (SIgA и лизоцима) и цитологического показателя (РАМ). Эти показатели, определяемые разными методами: иммунологическими и цитологическим, отражают состояние местного иммунитета СОПР. На рисунках 30 и 31

представлен соразмерный рост данных показателей в основной группе и группе сравнения.

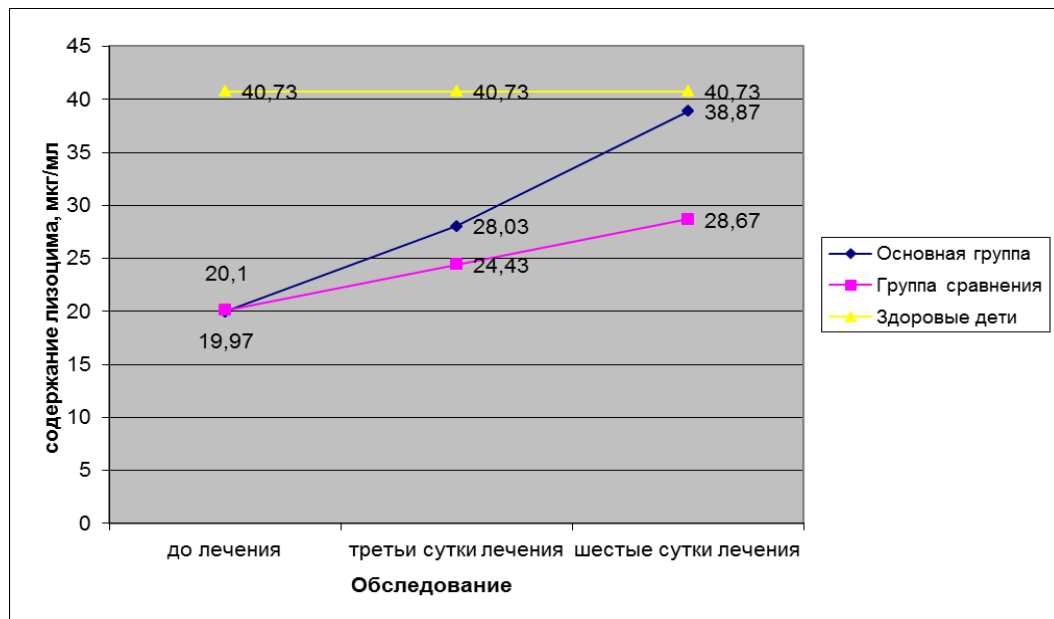


Рисунок 29 – Содержание лизоцима в ротовой жидкости у детей с ОГС в динамике в сравнении со здоровыми (мкг/мл)

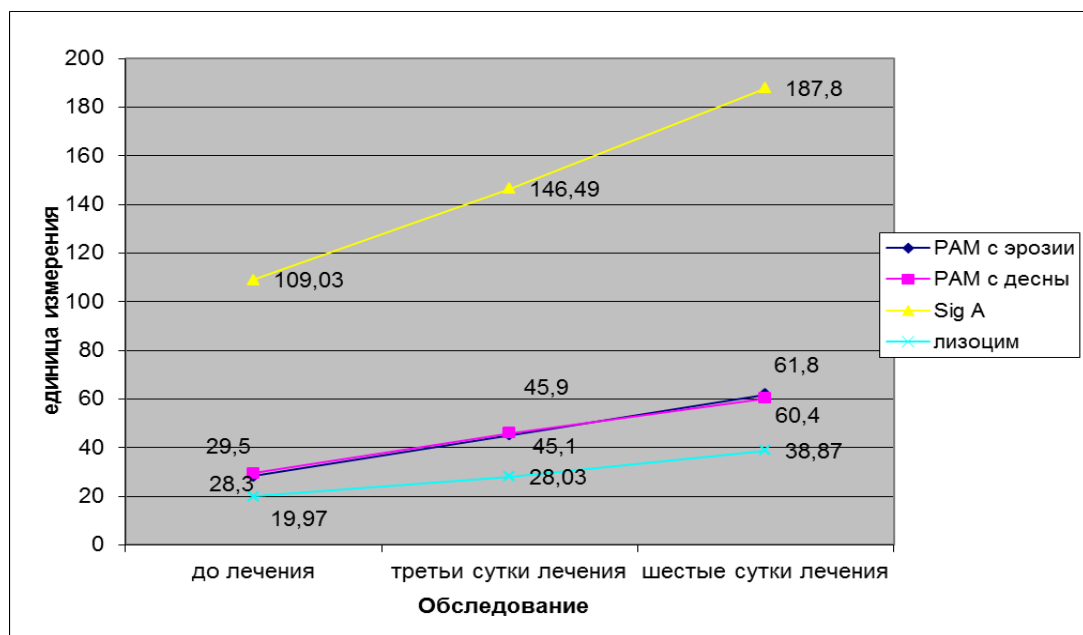


Рисунок 30 – Соразмерный рост иммунологических показателей (SIgA и лизоцима) и цитологического показателя (РАМ) у больных ОГС в основной группе

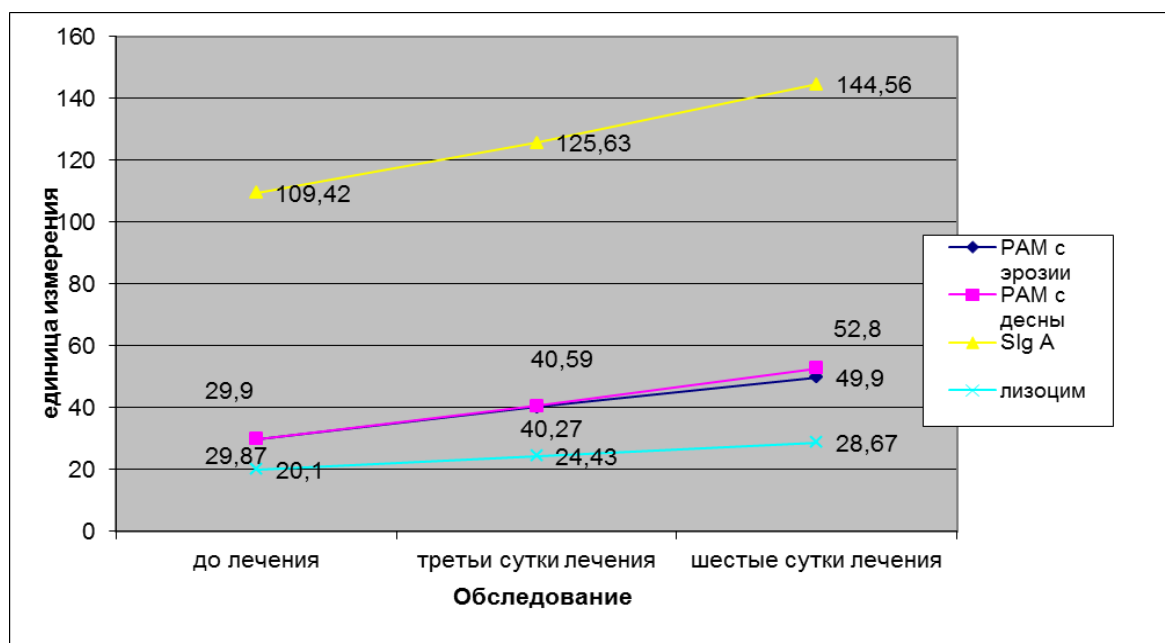


Рисунок 31 – Соразмерный рост иммунологических показателей (SIgA и лизоцима) и цитологического показателя (РАМ) у больных ОГС в группе сравнения

Таким образом, снижение неспецифической резистентности полости рта, отраженное в снижении SIgA и лизоцима, наблюдаемое у детей с ОГС, благодаря разработанным нами лечебным мероприятиям к шестому дню терапии практически возвращается к норме. Это свидетельствует о высокой эффективности предложенного способа лечения, который приводит к восстановлению местного иммунитета полости рта и существенно превосходит результаты, полученные при применении традиционной схемы лечения.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Герпетическая инфекция – одна из наиболее актуальных проблем современной детской стоматологии. Это обусловлено тем, что острый герпетический стоматит занимает первое место среди всех обращений у детей по поводу заболеваний СОПР [8, 56, 73]. Дети раннего возраста (1-3 года) составляют наиболее многочисленную категорию больных с ОГС [12, 101, 155]. У этих пациентов в течении ОГС выявляется ряд особенностей. У детей 1-3 лет чаще встречаются тяжелые клинические проявления, имеется тенденция к генерализации герпетической инфекции, встречаются атипичные формы, которые сложно поддаются диагностике. Имеется многочисленная информация о снижении уровня неспецифической резистентности полости рта и существенных изменениях в оральном микробиоценозе при ОГС [12, 71, 162]. Данные особенности клинических проявлений осложняют течение герпетического стоматита и наряду с воздействием непосредственно на вирусную инфекцию требуют медикаментозной коррекции. До сегодняшнего дня актуальным вопросом лечения герпетической инфекции является поиск новых лекарственных препаратов и схем лечения, которые бы учитывали все звенья патогенеза, особенности проявления инфекции в полости рта у детей. Особую сложность лечение герпетических стоматитов приобретает в раннем детском возрасте из-за особенностей психоэмоционального развития ребенка, выраженных местных клинических проявлений в полости рта, необходимости в активной общей и местной терапии. При этом топическое лечение предусматривает многократное нанесение разнонаправленных лекарственных препаратов обезболивающего, противовирусного, антисептического, противовоспалительного, иммуномодулирующего, кератопластического действия на СОПР. Ассортимент лекарств, разрешенных к использованию для обработки СОПР у детей до 3 лет, весьма ограничен из-за их возможных токсических и побочных эффектов [157].

Поэтому целью нашего исследования явилось повышение качества диагностики и эффективности лечения ОГС у детей раннего возраста с учетом показателей цитоиммунологического состояния полости рта путем оптимизации цитологической диагностики ОГС и включения в местную терапию противовирусного препарата с иммуномодулирующими свойствами «Протефлазид» и геля на основе лекарственных трав «Пансорал первые зубы», оказывающего комплексное действие.

Для выявления основных эпидемиологических аспектов герпетических стоматитов в г. Донецке было проведено эпидемиологическое исследование. При анализе листков ежедневного учета работы врачей-стоматологов было установлено, что первое место среди всех обращений по поводу стоматитов во все годы исследования (2011, 2012, 2018 гг.) занимал острый герпетический, который составлял от $38,19 \pm 1,25$ % до $41,09 \pm 1,25$ %, что согласуется с данными других исследователей [8, 56, 73].

Согласно нашим данным, наиболее многочисленную группу с ОГС составили дети в возрасте 1-3 года, что совпадает с данным отечественных и зарубежных авторов [12, 25, 101, 171, 175, 184, 196, 218]. Это обусловлено исчезновением материнских антител к ВПГ, особенностями строения СОПР у детей этого возраста и травмой слизистой при прорезывании временных зубов.

С ОГС дети обращаются в специализированный кабинет на протяжении всего года. Наибольшее число обращений с ОГС и РГС в г. Донецке нами было зарегистрировано в летне-осенний период. Рост числа обращений летом, по нашему мнению, может быть обусловлен воздействием ультрафиолетового облучения, 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 герпетическими стоматитами по половому

критерию не выявил существенных отличий, что, в целом, также согласуется с публикациями других авторов [102, 103, 175, 196, 218].

Полученные эпидемиологические данные позволяют осуществлять эффективное планирование и реализацию лечебно-профилактических мероприятий.

С целью выявления особенностей клинического течения ОГС 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 является наиболее частым вариантом течения во всех возрастных группах, что совпадает с информацией других исследователей [12, 25, 89]. 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 (травма СОПР, наличие кариозных, разрушенных, подвижных зубов, обильное отложение зубного налета и др.) и общие факторы (например, заболевания дыхательных путей, аллергические заболевания), провоцирующие иммунодефицитные состояния.

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

Существует ряд лабораторных методов исследования для диагностики герпетических стоматитов. Несомненное преимущество в постановке диагноза имеет метод ПЦР, который обнаруживает этиологический фактор – вирусную ДНК [53, 76, 77, 195, 221]. Но для глубокого изучения этиопатогенетических механизмов возникновения и развития патологических

процессов в полости рта при герпетических стоматитах целесообразно сочетание нескольких методов исследования. Поэтому установлена необходимость оптимизации лабораторной диагностики. В связи с этим нами предложена и внедрена оптимизация цитологической диагностики ОГС, которая предполагает забор материала для исследования с двух участков пораженной слизистой оболочки: с элемента поражения, расположенного на покровной слизистой (щеки, губы) и с десны (жевательный тип) и анализ этого материала по оригинальному алгоритму.

Предложенная оптимизация дает возможность четче ориентироваться в патогенезе ОГС, в том числе в процессах, происходящих в эрозированных участках слизистой покровного типа и в десне при герпетической инфекции. Предложенный нами алгоритм позволяет оценить состояние микробиоценоза и местного иммунитета, составить целостную картину заболевания.

Мы провели клинико-лабораторное обследование и лечение 100 детей в возрасте 1-3 лет. Контрольную группу составили 40 здоровых детей. Показатели цитограмм и иммунологического исследования ротовой жидкости здоровых детей были приняты нами за возрастную норму. Остальные 60 детей были пациенты с острым герпетическим стоматитом средней степени тяжести. Общее лечение всех 60 детей, больных ОГС проводилось по общепринятой схеме. Местное лечение отличалось в зависимости от группы исследования. Детям группы сравнения местное лечение осуществлялось по традиционной общепринятой схеме. У 30 детей основной группы местное лечение осуществлялось предложенным нами способом с применением раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы». У пациентов с ОГС диагноз был подтвержден методом ПЦР к ВПГ 1+2. Цитологическое и иммунологическое обследование у больных осуществлялось в динамике (до лечения, на третьи и шестые сутки лечения).

При анализе цитограмм с эрозии и с десны у больных ОГС установлено, что в обеих цитограммах имеются как сходные тенденции, так

и отличительные особенности. В цитограммах с эрозии и с десны установлено увеличение общего числа эпителиальных клеток и клеток соединительнотканной популяции в поле зрения в сравнении со здоровыми. С двух участков отмечено изменение соотношения неповрежденных и поврежденных эпителиоцитов. В цитограммах как с эрозии так и с десны выявлено достоверное увеличение ($p<0,05$) каждой отдельно взятой группы клеток соединительнотканной популяции (в том числе поврежденных нейтрофилов). В цитограммах с эрозии и с десны установлено появление клеток, которые не обнаруживаются в препаратах с аналогичных участков здоровых детей (моноциты и эритроциты).

В цитограммах с обоих участков отмечается достоверное ($p<0,05$) снижение таких цитологических показателей, которые отражают состояние местного иммунитета, как ИСЭЛ, ИСНЛ и РАМ, а также увеличение количества микроорганизмов в материале поверхностной биопсии, повышение частоты обнаружения в препарате грибковой флоры по сравнению с группой здоровых детей.

Отличительные особенности в изменениях, выявленных в цитограммах с разных участков СОПР, служат обоснованием необходимости забора материала именно с двух различных участков, принадлежащих к различным типам СОПР: с эрозии (покровный тип СОПР) и с десны (жевательный тип).

Только в цитограмме с эрозии обнаруживались гигантские многоядерные клетки у $55,00\pm 6,42\%$ больных. Это обусловлено тем, что в участках эрозии наиболее выражен цитопатический эффект вируса герпеса. Из-за его цитопатического действия происходит разрушение эпителиальных клеток, нарушение процесса их нормальной жизнедеятельности и деления, что приводит к образованию пузырька, а затем эрозии, т.е. нарушению целостности СОПР, о чем свидетельствуют многие исследования [11, 15, 48, 207].

Изменения, выявленные при анализе эпителиальной популяции клеток, говорят о дистрофии и десквамации эпителия, что вызвано повреждением эпителиальных клеток СОПР вирусом герпеса, максимальный цитопатический эффект которого выражен в участке эрозии, что отмечают и другие исследователи [90, 102, 143]. Вышеописанные изменения эпителиальной популяции клеток, наблюдаемые в микроскопических препаратах, указывают на нарушение защитной и барьерной функций эпителия полости рта.

У пациентов с ОГС с поверхности эрозии клетки соединительнотканной популяции выявлялись в виде скоплений и были представлены нейтрофилами, фагоцитами, лимфоцитами, моноцитами. Число фагоцитов, как на поверхности эрозии, так и на десне у больных в сравнении со здоровыми было больше, однако фагоцитоз был выражен слабо. Большое число разрушенных нейтрофилов на фоне слабо выраженного фагоцитоза при высоком количественном показателе бактериальной микрофлоры и низкой РАМ свидетельствуют о снижении неспецифической резистентности СОПР детей с ОГС. Об этом говорят и другие исследователи [114]. У больных возрастало число лимфоцитов в материалах поверхностной биопсии. Это, на наш взгляд и, по мнению ряда исследователей обусловлено тем, что эти клетки обеспечивают как гуморальный (выработка антител), так и клеточный иммунитет (контактное взаимодействие с клетками-жертвами) [102, 143]. В микроскопических препаратах у детей с ОГС появлялись моноциты, которые не обнаруживались в препаратах, взятых у здоровых детей, что подтверждает инфекционную природу заболевания. В цитограммах также были выявлены и эритроциты, появление которых говорит об увеличении проницаемости стенок сосудов при герпетическом стоматите [20]. Особенно много эритроцитов отмечалось в поле зрения в препаратах с десны, что является цитологическим отражением клинического симптома кровоточивости десны.

Развитие ОГС у детей также сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) увеличением количества микроорганизмов в препарате и увеличением частоты встречаемости грибковой флоры в сравнении со здоровыми, что свидетельствует об изменении микроэкологии полости рта. Бактериальная и грибковая флора активизируется на фоне снижения иммунитета и может влиять на характер течения и степень тяжести ОГС, а также представлять угрозу развития местных инфекционных осложнений при значительном нарушении барьерной функции эпителия полости рта, пораженного ВПГ.

Снижение синтеза SIgA и лизоцима в ротовой жидкости, наблюдаемое у детей с ОГС, указывает на снижение неспецифической резистентности слизистой полости рта, согласуется с данными цитогрaмм (изменения в соединительнотканной популяции, характер фагоцитоза, снижение ИСЭЛ, ИСНЛ, РАМ) и указывает 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 1-3 года, 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. Предложенный способ местного лечения ОГС осуществляют следующим образом: обезболивают очаг поражения на СОПР и десну гелем «Пансорал Первые зубы». Затем слизистую обрабатывают 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 покрывают гелем «Пансорал Первые зубы». Он оказывает комплексное полинаправленное патогенетическое действие на воспалительный процесс, в том числе обладает кератопластическим эффектом. Гель обладает уникальным свойством образовывать защитную пленку на слизистой оболочке полости рта, создавая при этом депо лекарственного препарата.

В группе сравнения топическое лечение осуществлялось по традиционной схеме [32, 137]: последовательная обработка слизистой гелем «Дентол-беби 7,5%», 0,02% раствором фурациллина, раствором «Лаферона», препаратом «Аевит».

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

Предложенный способ лечения ОГС 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, в первую очередь потому, что препараты имеют природное происхождение, не токсичны, разрешены к использованию даже у маленьких детей (в соответствии с инструкцией). Сочетание этих лекарственных средств оказывает комплексное (в том числе противовирусное и противовоспалительное) действие на все местные симптомы герпетического стоматита в полости рта. Комбинация указанных препаратов приводит к снижению инфицированности слизистой оболочки полости рта и десен

бактериально-грибковой микрофлорой и вероятности появления осложнений ОГС и развития микст-инфекций. Использование предложенного способа позволяет сократить сроки лечения, количество применяемых препаратов (с 4 до 2) и число их нанесений.

Полная эпителизация эрозий в основной группе с применением разработанного нами способа наступала на $5,03 \pm 0,12$ сутки, а в группе сравнения на $7,63 \pm 0,15$ сутки. Исчезновение симптомов гингивита в основной группе наблюдалось на $7,53 \pm 0,11$ сутки, а в группе сравнения на $11,4 \pm 0,17$ сутки. Лимфаденит разрешался в основной группе к $10,20 \pm 0,16$ суткам, а в группе сравнения лишь к $13,53 \pm 0,18$ суткам. Предложенный нами способ лечения с использованием раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» позволяет достоверно ($p < 0,05$) сократить 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).

Анализ препаратов с герпетических эрозий позволил сделать вывод о том, что на шестой день лечения данные цитогрaмм в основной группе свидетельствуют об эпителизации эрозий, восстановлении целостности эпителия. Это согласуется с клиническими данными. Данные цитогрaмм с эрозий пациентов группы сравнения говорят о том, что к шестому дню лечения восстановления эпителия не произошло, что также подтверждается данными объективного обследования у пациентов группы сравнения. Преобладание эпителиоцитов с признаками деструкции над неповрежденными в участке эрозии в группе сравнения на шестые сутки говорит о том, что эпителизация еще не наступила и необходимо продолжать местное лечение. В это же время показатели эпителиальной популяции в

цитограмме пациентов основной группы практически приближались к аналогичным у здоровых пациентов, что говорит об эпителизации эрозии и восстановлении структуры эпителия, о чем свидетельствовали и клинические наблюдения за пациентами основной группы.

При изучении показателей ИСЭЛ и ИСНЛ в участке эрозий установлено, что в основной группе ИСЭЛ 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 значительно ниже нормы ($1,55 \pm 0,20$). ИСНЛ в основной группе соответствовал норме, составляя $6,23 \pm 1,27$ (норма: 5,9-9,0). А в группе сравнения ИСНЛ также значительно ниже нормы – $3,24 \pm 0,19$.

Изучение показателя РАМ в участке эрозии показало, что в процессе лечения в основной группе показатель РАМ увеличивался быстрее и составлял $61,80 \pm 3,73\%$, 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. Статистически значимое повышение ($p < 0,05$) РАМ в основной группе свидетельствует об эффективности предложенного способа лечения острого герпетического стоматита. Повышение этих цитологических показателей свидетельствует 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 эрозией 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 наблюдается 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.

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. Число поврежденных эпителиальных клеток значительно преобладает над неповрежденными. В микроскопическом препарате, взятом с поверхности эрозии (на покровной СОПР), выявлялись патогномоничные для вирусного поражения гигантские многоядерные клетки. Это служит обоснованием для назначения местного противовирусного препарата, в качестве которого в предложенном нами способе лечения выступал «Протефлазид»

Показатель РАМ с двух участков СОПР в первый день обращения был неудовлетворительным, что свидетельствует о снижении местного иммунитета и является основанием назначения топических иммуномодуляторов. У пациентов основной группы это действие оказывал также «Протефлазид».

Большого количество эритроцитов в материале поверхностной биопсии с десны, выявляемое, как правило, в начале и середине заболевания, свидетельствует о выраженном симптоме кровоточивости десен. При выявлении значительного количества бактериальной флоры в этих же микроскопических препаратах кровоточивость десны, по нашему мнению, может являться не только результатом действия ВПГ, который приводит к нарушению взаимодействия свертывающей и антисвертывающей систем, но и дополнительно усугубляется влиянием бактериальных токсинов. Поэтому местная терапия должна включать тщательную гигиену полости рта и антисептическую обработку десны для профилактики осложнений. В

предложенной нами схеме топического лечения острого герпетического стоматита антисептическое, кровеостанавливающее, вяжущее действие осуществлял гель на основе лекарственных трав «Пансорал первые зубы».

Обнаружение в цитологических препаратах на любом сроке забора материала значительного числа клеток гриба, при наличии соответствующей клинической картины, может быть расценено как развитие кандидо-герпетической инфекции. Комплексное действие, направленное на коррекцию микробиоценоза, направленное на патогенную и условно-патогенную микрофлору демонстрирует комбинация препаратов «Протефлазид» и «Пансорал первые зубы».

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

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

Сниженная неспецифическая резистентность полости рта, которая отражалась в снижении содержания секреторного иммуноглобулина А и

лизоцима, наблюдаемая у детей с ОГС, благодаря лечебным мероприятиям, разработанным нами, к шестому дню терапии практически возвращалась к норме. Это свидетельствует о высокой эффективности предложенного нами способа, который обеспечивает восстановление местного иммунитета полости рта в более короткие сроки в отличие от традиционной схемы лечения.

Таким образом, предложенный нами способ забора материала с двух участков слизистой оболочки полости рта при остром герпетическом стоматите и его анализ по оригинальному алгоритму позволяет оптимизировать процесс диагностики патологического процесса, предоставляя максимум информации благодаря применению одного простого и доступного метода цитологического исследования. Предложенная нами оптимизация цитологической диагностики позволяет расширить возможности метода, так как дает возможность получить комплексную информацию о процессах, происходящих в эрозированных участках слизистой и в десне при герпетической инфекции. Предложенный нами алгоритм анализа цитогрaмм предоставляет возможность оценить состояние микробиоценоза и местного иммунитета и составить целостную картину заболевания на основании данных, полученных при цитологическом методе исследования. Эффективность предложенного нами способа лечения с применением раствора «Протефлазид» и геля «Пансорал первые зубы» доказана клинически и лабораторно с помощью цитологического и иммунологического методов исследования.

Таким образом, 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 цитогрaмм к использованию для оптимизации процесса диагностики ОГС, а способ лечения острого герпетического стоматита 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 цитогрaмм 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 цитогрaмм 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ГБУ ДГСП г. Донецка – Государственное бюджетное учреждение «Детская городская стоматологическая поликлиника г. Донецка»

ГВ – герпесвирусы

ГВИ – герпесвирусные инфекции

ГМК – гигантские многоядерные клетки

ГС – герпетические стоматиты

ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофильных лейкоцитов в цитограмме

ИСЭЛ – индекс соотношения эпителиоцитов и лейкоцитов в цитограмме

ИФА – иммуноферментный анализ

КПБМ – количественный показатель бактериальной микрофлоры

ОГС – острый герпетический стоматит

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

п/з – поле зрения

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РАМ – реакция адсорбции микроорганизмов

РГС – рецидивирующий герпетический стоматит

СОПР – слизистая оболочка полости рта

Ig – иммуноглобулины

SIgA – секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаева, Н. А. Роль секреторного IGA в патологии челюстно-лицевой области / Н. А. Агаева // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 4. – С. 11–16.
2. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру / Е. В. Маркелова, С. В. Кныш, Т. А. Невежкина, Е. В. Байбарина // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2018. – № 4. – С. 5-9.
3. Анализ комплексной методики лечения рецидивирующего герпетического стоматита с дисбактериозом / О. Ю. Кузнецова, А. П. Горшенина, О. В. Нестеров, Л. Н. Максимовская // *Стоматология*. – 2017. – № 5. – С. 31–33.
4. Анализ эпидемиологической ситуации по герпес-вирусным инфекциям в разных возрастных группах населения восточного Подмосковья / Зыков И. Е., Коротков О. В., Кузнецова Д. Д., Марданлы С. С. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 3. – URL : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28889> (дата обращения : 05.04.2021).
5. Антонова, Н. М. Особливості медичного використання препарату Флавозід для лікування гострого герпесу порожнини рота та профілактики герпетичної інфекції у дітей / Н. М. Антонова, Н. О. Савичук // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. – Київ, 2010. – Випуск 19, книга 3. – С. 326.
6. Асхаков, М. С. Современный взгляд на течение, диагностику и лечение герпесвирусной инфекции / М. С. Асхаков, В. В. Чеботарёв // *Вестник молодого ученого*. – 2018. – № 1. – С. 25-31.
7. Атаханов, А. А. Снижение осложнений и риска рецидивов при лечении острого герпетического стоматита / А. А. Атаханов // *Научный журнал*. – 2019. – № 4 (38). – С. 82–83.

8. Баранаева, Е. А. Острый герпетический стоматит у детей / Е. А. Баранаева, Е. П. Меркулова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 1. – С. 35–36.
9. Белая, Т. Г. Герпетический стоматит у новорожденных детей : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Белая Татьяна Григорьевна ; Минский медицинский институт. – Минск, 1992. – 18 с.
10. Беликова, Е. А. Современные представления о герпетической инфекции / Е. А. Беликова, Г. Ф. Иванова // Лекарственный вестник. – 2015. – № 3. – С. 22-27.
11. Белозеров, Е. С. Болезни герпесвирусной группы / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков. – Элиста : АПП «Джангар», 2005. – 64 с.
12. Белоусова, Л. Г. Иммунопатогенетическое обоснование комплексного лечения острого герпетического стоматита у детей до трех лет : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Белоусова Любовь Георгиевна ; Самарский медицинский университет. – Самара, 2003. – 21 с.
13. Бинцаровская, Г. В. Клинико-эпидемиологические особенности острого герпетического стоматита у детей : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Г. В. Бинцаровская. – Москва, 1979. – 18 с.
14. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии : учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» / Микаелян Н. П., Комаров О. С., Давыдов В. В., Мейснер И. С ; под общей ред. А. В. Шестопалова. – Москва, 2017. – 64 с.
15. Богадельников, И. В. Роль герпесвирусной инфекции в организме человека / И. В. Богадельников // Сучасні медичні технології. – 2009. – № 3. – С. 57–60.

16. Брещенко Е.Е. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей [Текст]: учебно-методическое пособие / Е.Е. Брещенко, И.М. Быков. – Краснодар, 2018. – 63 с.
17. Валавир в этиотропной терапии больных с герпесвирусной инфекцией / А. Д. Дюдюн, Н. Н. Полион, С. Г. Свирид [и др.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 1 (40). – С. 83–88
18. Ваневская, Е. А. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Елена Анатольевна Ваневская ; Уральская медицинская академия. – Екатеринбург, 2014. – 23 с.
19. Васильева, Н. А. Анализ цитогрaмм у больных воспалительными заболеваниями пародонта / Н. А. Васильева, А. И. Булгакова, Э. А. Имельбаева // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 1. – С. 41–45.
20. Виноградова, Т. Ф. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей / Т. Ф. Виноградова, О. П. Максимова, Э. М. Мельниченко. – Москва : Медицина, 1983. – 208 с.
21. Вирус простого герпеса : информационный бюллетень / Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus/>. – Дата публикации: 1 мая 2020.
22. Гаврилова, О. А. Микроэкология полости рта и ее роль в этиопатогенезе стоматологических заболеваний у детей с хроническим гастродуоденитом: принципы комплексного лечения и профилактики : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гаврилова Ольга Анатольевна. – Тверь, 2010. – 47 с.
23. Гараев, З. И. Острый герпетический стоматит у детей с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта / З. И. Гараев, Ю. И. Байрамов // Вісник стоматології. – 2009. – № 4. – С. 10–11.

24. Гевкалюк, Н. О. Епідеміологічне дослідження дітей, хворих на герпетичний стоматит / Н. О. Гевкалюк // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 1-2. – С. 74–79.
25. Гевкалюк, Н. О. Клініко-лабораторні аспекти та прогнозування важкості перебігу герпетичного стоматиту у дітей : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / Н. О. Гевкалюк. – Івано-Франківськ, 2003. – 20 с.
26. Герасимов, С. В. Етіотропне лікування флавозідом гострого герпетичного гінгівостоматиту у немовлят і дітей раннього віку / С. В. Герасимов // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 21–24.
27. Герпесвирусная инфекция. Особенности проявления в челюстно-лицевой области : учебное пособие / А. И. Каспина [и др.]. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. – 63 с.
28. Гонтарев, С. Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, А. В. Никишаева // Научный результат: Серия «Медицина и фармация». – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 17–21.
29. Гончарова, А. И. Определение лизоцима с использованием пептидогликана из клеточной стенки культуры *Micrococcus lisodeikticus* / А. И. Гончарова, В. Ю. Земко, В. К. Окулич // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 1. – С. 34–41.
30. Деримедведь, Л. В. Герпесвирусная инфекция в стоматологической практике / Л. В. Деримедведь, А. А. Завгородний, В. П. Вереитинова // Дентальные технологии. – 2004. – № 5 (17). – С. 11–18.
31. Дерматовенерология : учебник для студентов высших учебных заведений / В. В. Чеботарёв, О. Б. Тамразова, Н. В. Чеботарёва, А. В. Одинец. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 584 с. : ил.

32. Детская терапевтическая стоматология / Л. А. Хоменко, В. Г. Майданник, И. Н. Голубева [и др.] ; под ред. Хоменко Л. А. – Киев : Книга-плюс, 2019. – Т. 2. – 308 с.
33. Диагностика и лечение герпетических инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков, Е. И. Архипова, Г. С. Архипов // Вестн. Новгород. гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. – 2019. – № 3. – С. 31-35.
34. Добреньков, Д. С. Характеристика биоценологических отношений бактериальных сообществ полости рта и микрoэкологическое обоснование принципов биокоррекции : специальность 03.02.03 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Добреньков Дмитрий Сергеевич. – Волгоград, 2014. – 23 с.
35. Доброхотова, Ю. Э. Герпес-вирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 20–25.
36. Долгих, В. Т. Основы иммунологии : учебное пособие для среднего профессионального образования / В. Т. Долгих, А. Н. Золотов. – Москва : Издательство Юрайт, 2020. – 248 с. – (Профессиональное образование).
37. Долгов, Г. В. Опыт применения Протефлазида у семейных пар с привычной потерей беременности, вызванной вирусно-бактериальной инфекцией / Г. В. Долгов, В. Г. Абашин // Поликлиника. – 2009. – № 4. – С. 96–99.
38. Дроботько, Л. Н. Острые стоматиты у детей / Л. Н. Дроботько, С. Ю. Страхова // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т 9, № 2. – С. 146–149.
39. Дроботько, Л. Н. Острый герпетический стоматит у детей (лекция) / Л. Н. Дроботько, С. Ю. Страхова // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 130–132.

40. Дюдюн, А. Д. Герпесвирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция / А. Д. Дюдюн, Н. Н. Полион, А. Е. Нагорный // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015. – № 3-4. – С. 119–142.
41. Елизарова, В. М. «Имудон» в медикаментозной терапии острого герпетического стоматита у детей / В. М. Елизарова, Л. Н. Дроботько, С. Ю. Страхова // Стоматолог. – 2003. – № 4. – С. 62–68.
42. Елизарова, В. М. Смесь лизатов бактерий в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта / В. М. Елизарова, С. Ю. Страхова, Е. Е. Колодинская // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 18–22.
43. Елизарова, И. В. Применение цитоморфометрического метода для диагностики и оценки эффективности лечения катарального гингивита у детей, находящихся на ортодонтическом лечении : автореферат диссертации на соискание научной степени кандидата медицинских наук / Елизарова Ирина Владимировна. – Волгоград, 2006. – 24 с.
44. Забишний, О. О. Клініка атипових форм гострих вірусних стоматитів у дітей / О. О. Забишний // Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 2. – С. 371–373.
45. Забышный, А. А. Врачебные ошибки в диагностике вирусных заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей / А. А. Забышный // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 44–47.
46. Заркумова, А. Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта / А. Е. Заркумова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – № 3. – С. 168–175.
47. Застосування комплексу антиоксидантів при гострому герпетичному стоматиті в дітей / С. Ч. Новікова, Л. Ф. Каськова, Н. А. Моргун [та ін.] // Український стоматологічний альманах. – 2011. – № 2. – С. 60–61.

48. Захаров, Ю. А. Герпес – чума XXI века / Ю. А. Захаров. – Москва : Яуза, 2000. – 224 с.
49. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – 2-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2013. – 670 с.
50. Исаков, В. А. Современные средства и перспективы герпесвирусных инфекций / В. А. Исаков, Д. В. Исаков // Terra Medica Nova. – 2001. – № 2 (22). – С. 6–9.
51. Казанцева, И. А. Особенности клинического течения острого и рецидивирующего герпетического стоматита у детей / И. А. Казанцева // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 40–42.
52. Казанцева, И. А. Сравнение эффективности ацикловира и пенцикловира в местном лечении рецидивирующего герпеса губ у подростков / И. А. Казанцева // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии : сборник научных трудов Волгоградского государственного медицинского университета. – Волгоград, 2008. – С. 28–31.
53. Казмирчук, В. Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека / В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев. – Киев : Феникс, 2009. – 248 с.
54. Казмирчук, В. Е. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. // Український медичний часопис. – 2012. – Т. IX/X, № 5 (91) – С. 94–106.
55. Калюжна, Л. Д. Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ : навчальний посібник / Л. Д. Калюжна, Г. Ф. Білоклицька. – Київ : Грамота, 2007. – 280 с.
56. Кармалькова, Е. А. Острый герпетический стоматит у детей / Е. А. Кармалькова // Медицинские знания. – 2019. – № 1. – С. 25–30.

57. Кислых, Ф. И. Сравнительный анализ лечения чистых и вторично-гнойных ран челюстно-лицевой области / Ф. И. Кислых, В. А. Макуха // Пермский медицинский журнал. – 2008. – том XXV. – № 4. – С. 35–40.
58. Коваль, Ю. Н. Цитологические нормативы гингивального эпителия у здоровых детей / Ю. Н. Коваль, И. Н. Моисеев // Вісник стоматології. – 2005. – № 1. – С. 71–72.
59. Коган, Б. Г. Алгоритм комплексної терапії при часто рецидивуючій формі герпесу шкіри навколоротової ділянки та слизової оболонки порожнини рота у дітей // Б. Г. Коган, Н. О. Савичук, О. Є. Олійник // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 2. – С. 64–68.
60. Кошкін, О. Є. Етіотропне лікування герпетичної інфекції / О. Є. Кошкін, Р. В. Казакова, І. В. Павлюк // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 1. – С. 45–49.
61. Крамарев, С. А. Герпесвирусные инфекции у детей / С. А. Крамарев // Medicus Amicus. – 2003. – № 4. – С. 8–9.
62. Кренделев, М. С. Нормальная микрофлора ротовой полости человека / Кренделев М. С. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21628> (дата обращения : 03.04.2021).
63. Крылова, Т. Л. Применение мази «Вирогель» в комплексном лечении острого герпетического стоматита / Т. Л. Крылова, Э. Р. Османова // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 17.
64. Кубанова, А. А. Герпетическая инфекция: особенности течения, диагностика, проблемы лекарственной резистентности / А. А. Кубанова, А. Б. Зудин // Вопросы дерматологии и венерологии. – 2000. – № 3. – С. 10–16.
65. Кудашов, Н. И. Герпесвирусная инфекция. Диагностика и терапия тяжелых форм у новорожденных / Н. И. Кудашов. – Москва: Литтерра, 2015. – 160 с.

66. Кузнецова, О. Ю. Рецидивирующий герпетический стоматит у детей с аллергическими заболеваниями и эффективность комплексных методов лечения : автореферат диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук / Кузнецова Ольга Юрьевна. – Москва, 2004. – 38 с.
67. Кузняк, Н. Б. Нові аспекти застосування препаратів Протефлазід та імунофлазід у стоматології / Н. Б. Кузняк, О. І. Годованець, О. С. Кашлакова // Новини стоматології. – 2010. – № 1. – С. 77–80.
68. Куприненко, Н. Место фитопрепаратов в комплексном лечении некоторых инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта у детей / Н. Куприненко // Новости медицины и фармации. – № 15 (425). – Сентябрь. – 2012. – С. 17.
69. Кусельман, А. И. Герпесвирусные инфекции у детей : руководство для врачей / А. И. Кусельман, И. Л. Соловьева, А. П. Черданцев. – Ульяновск, 2017. – 280 с.
70. Лесницкий, А. И. Опыт применения гевирана в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний / А. И. Лесницкий, М. А. Лесницкий, И. П. Турчина // Дерматологія та венерологія. – 2006. – № 3. – С. 75–79.
71. Лечение рецидивирующего герпетического стоматита, осложненного бактериальной инфекцией (описание клинического случая) / С. Н. Громова, Т. Н. Кайсина, О. А. Сметанина [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 2 (62). – С. 99–102.
72. Литусов, Н. В. Герпесвирусы : иллюстрированное учебное пособие / Н. В. Литусов. – Екатеринбург, 2018. – 26 с.
73. Луцкая, И. К. Герпетический стоматит: клиника, диагностика, лечение / И. К. Луцкая // Современная стоматология. – 2016. – № 3. – С. 34–37.
74. Луцкая, И. К. Лекарственные средства в стоматологии : карманный справочник врача / И. К. Луцкая, В. Ю. Мартов. – 2-е изд. – Москва : Медицинская литература, 2018. – 384 с. : ил.

75. Луцкая, И. К. Структура заболеваний слизистой оболочки полости рта взрослого населения на стоматологическом приеме / И. К. Луцкая, О. Г. Зиновенко, И. В. Черноштан // Современная стоматология. – 2018. – № 1. – С. 43–46.
76. Мальцев, Д. В. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций человека и принципы интерпретации их результатов / Д. В. Мальцев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 1 (30). – С. 23–32.
77. Марданлы, С. Г. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение / С. Г. Марданлы, Г. И. Кирпичникова, В. А. Неверов. – Электрогорск : ЗАО «ЭКОлаб», 2011. – 48 с.
78. Махкамова, Ф. Т. Совершенствование методов диагностики и лечения острого герпетического стоматита у детей / Ф. Т. Махкамова, П. М. Абилов // Stomatologiya. – 2017. – № 3. – С. 58-61.
79. Медикаментозні втручання під час лікування герпесної інфекції ротової порожнини у дітей. Сучасна трактовка / Р. Ю. Хоружа. Н. М. Конопко, Л. Л. Татаренко, М. В. Давлєєва // Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. – 2012. – Вип. 16, т. 2. – С. 196–201.
80. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA / А. А. Халдин, М. А. Самгин, Д. В. Баскакова, А. Н. Васильев // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «ГЕРПЕС». – 2007. – № 2. – С. 4–10.
81. Механизмы формирования герпетического стоматита у больных с хроническим тонзиллитом / О. Г. Хламова, А. А. Шульдяков, А. В. Лепилин, С. А. Сатарова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 116–118.
82. Микробиология и иммунология для стоматологов / под ред. Р. Дж. Ламонта, М. С. Лантц, Р. А. Берне, Д. Дж. Лебланка ; пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева. – Москва : Практическая медицина, 2010. – 504 с. : ил.

83. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта : учебник / под ред. проф. В.Н. Царева. – 2-е изд., перераб и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа», 2019. – 720 с.
84. Микрофлора полости рта: норма и патология : учебное пособие. Лекции для студентов стоматологического факультета / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. – Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2004. – 158 с.
85. Михайловская, В. П. Лечение острого герпетического стоматита у детей : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михайловская Валентина Павловна ; Белорусский институт усовершенствования врачей. – Минск, 1990. – 20 с.
86. Міщенко, В. А. Клініко-лабораторні особливості, морфологічні ознаки та нові технології діагностики герпетичної моно і мікст-інфекції у дітей : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук / Міщенко Вікторія Анатоліївна ; Інститут епідеміології та інфекційних хвороб. – Київ, 2004. – 35 с.
87. Многоформная эксудативная эритема, вызванная вирусами простого герпеса, как междисциплинарная проблема / М. Э. Запольский, М. Н. Лебедюк, Н. Б. Прокофьева, В. И. Хрущ // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 5 (151). – С. 55–60.
88. Модина, Т. Н. Нарушение микробиоценоза рта у детей на фоне острого герпетического стоматита. Роль пробиотиков в комплексном лечении / Т. Н. Модина, Е. В. Мамаева, Д. А. Гилязиева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2 (53). – С. 30–35.
89. Мозгова, О. М. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування герпетичної інфекції порожнини рота у дітей : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / Мозгова Олена Миколаївна. – Київ, 2010. – 21 с.

90. Морфологічна характеристика динаміки заживлення герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота під впливом амізону / О. І. Попова, С. М. Шувалов, А. В. Демчик, Р. І. Пироженко // Вісник стоматології. – 2006. – № 3. – С. 5–8.
91. Нестерова, И. В. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита / И. В. Нестерова, Е. О. Халтурина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2018. – № 2. – С. 226-234.
92. Новікова, С. Ч. Обґрунтування застосування комплексу антиоксидантів при гострому герпетичному стоматиті у дітей / С. Ч. Новікова, Л. Ф. Каськова // Вісник стоматології. – 2004. – № 2. – С. 77–79.
93. Обзор актуальных вопросов местной терапии герпетической инфекции орорфациальной области / Е. В. Шарахова, Л. Р. Сарап, О. Г. Жиленко [и др.] // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 55–62.
94. Олійник, О. Є. Моніторинг ерадикаційної ефективності у вивченні лікувально-профілактичного комплексу з використанням препарату Валавір ВАТ "Фармак" у дітей із хронічною рецидивуючою герпетичною інфекцією порожнини рота / О. Є. Олійник, О. В. П'янкова, Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2009. – № 3. – С. 63–69.
95. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М. В. Кушнарева, Т. В. Виноградова, Е. С. Кешишян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 12–21.
96. Панасюк О. Л. Мікст-інфекції при запальних захворюваннях нервової системи: клініка, діагностика, лікування : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук / Панасюк Олена Леонідівна. – Київ, 2019. – 40 с.

97. Панасюк, О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протейфлазиду та ультрафіолетового опромінювання крові : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / Панасюк Олена Леонідівна. – Київ, 2007. – 20 с.
98. Петрунина, О. В. Клинико-цитологическая диагностика воспалительных осложнений в тканях пародонта при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрунина Ольга Викторовна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий. – Москва, 2008. – 25 с.
99. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующего герпетического стоматита у детей с аллергическими заболеваниями / О. Ю. Кузнецова, Л. Н. Максимовская, И. И. Балаболкин [и др.] // Стоматология. – 2008. – № 6. – С. 52–55.
100. Попова, О. І. Епідеміологічні аспекти герпетичного стоматиту у дітей м. Вінниця / О. І. Попова // Новини стоматології. – 2006. – № 4 (49). – С. 87–90.
101. Попова, О. І. Захворюваність дітей м. Вінниці на герпетичні стоматити / О. І. Попова, Т. В. Чугу // Современная стоматология. – 2012. – № 4. – С. 72–74.
102. Попова, О. І. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування амізону та біфіформу у комплексному лікуванні герпетичних стоматитів у дітей і дорослих : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / О. І. Попова ; Інститут стоматології Академії Медичних Наук України. – Одеса, 2007. – 20 с.
103. Попова, О. І. Клінічна ефективність комбінації амізону з пробіотиком у комплексному лікуванні герпетичної інфекції порожнини рота / О. І. Попова // Современная стоматология. – 2006. – № 4. – С. 83–85.

104. Попова, О. І. Мікробіологічне обґрунтування застосування комбінації амізону з пробіотиком у комплексному лікуванні герпетичної інфекції порожнини рота / О. І. Попова // Сучасні інфекції. – 2006. – № 3-4. – С. 29–33.
105. Почтарь, В. Н. Вирусная инфекция как этиологический фактор при стоматитах / В. Н. Почтарь, А. Б. Макидон, В. Я. Скиба // Современная стоматология. – 2009. – № 2. – С. 52–56.
106. Почтарь, В. Н. Клинические проявления герпетической инфекции в стоматологии / В. Н. Почтарь, А. Б. Макидон, В. Я. Скиба // Клиническая стоматология. – 2008. – № 4. – С. 18–21.
107. Правосудова, Н. А. Микробиология полости рта : учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов / Н. А. Правосудова, В. Л. Мельников. – Пенза, 2013. – 89 с.
108. Применение препарата Протефлазид для лечения больных с урогенитальным герпесом / П. М. Клименко, Ю. Н. Гурженко, Лукман И. Мухамад [и др.] // Здоровье мужчины. – № 4. – 2012. – С. 122–126.
109. Применение пробиотиков в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей / Л. Г. Павленко, М. Ю. Бабанина, Т. Н. Демина, С. М. Бабанина // Здоров'я України. – 2008. – № 23-24 декабрь.
110. Рабинович, О. Ф. Применение таблетированной формы полиоксидония в лечении больных с рецидивирующим герпетическим стоматитом / О. Ф. Рабинович, Н. В. Разживина // Terra medica nova. – 2005. – № 2. – С. 70–72.
111. Рабинович, О. Ф. Рецидивирующий герпетический стоматит / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Н. В. Разживина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – № 4. – 61 с.
112. Рабинович, О. Ф. Эффективность применения полиоксидония в комплексном лечении герпетических поражений ротовой полости / О. Ф. Рабинович, И. М. Рабинович, Н. В. Разживина // Иммунология. – 2005. – № 4. – С. 211–214.

113. Распространенность вирусов герпеса человека среди контингентов различного возраста / С. Г. Марданлы, В. А. Арсеньева, С. С. Марданлы, С. В. Ротанов // Журнал микробиологии. – 2019. – № 2. – С. 50–55.
114. Регурецька, Р. А. Особливості клінічного-перебігу та лікування простого герпесу слизової оболонки порожнини рота та губ у осіб молодого віку : дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / Регурецька Раїса Анатоліївна ; Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. – Київ, 2008. – 205 с.
115. Редькин, Ю. В. Иммуномодулятор имунофан в лечении больных с герпетической микст-инфекцией / Ю. В. Редькин, Т. М. Любошенко // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2011. – № 3. – С. 38–41.
116. Результаты изучения гельминтоносительства как сопутствующей патологии у детей с герпетическим стоматитом / Э. С. Суеркулов, Г. И. Юлдашева, Г. С. Чолокова, И. М. Юлдашев // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 3 (12). – С. 38–39.
117. Результаты комплексного лечения герпетического стоматита с включением липидного концентрата биомассы ERYX / Х. П. Камилов, Г. И. Лукина, Ф. А. Шокирова, Г. И. Шарипова // Эндодонтия Today. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 26–31.
118. Ронь, Г. И. Экологическая система и иммунитет полости рта / Г. И. Ронь, Л. Н. Баян // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 2. – С. 8–12.
119. Савичук, Н. О. Досвід використання специфічного імуноглобуліну Герпімун 6 у дітей з рецидивуючим герпесом порожнини рота / Н. О. Савичук, О. В. Назар, О. Є. Олійник, Т. В. Рубан // Сучасні інфекції. – 2009. – № 3/4. – С. 158–163.
120. Савичук, Н. О. Ефективність методів комплексної терапії хронічної кандиди-герпетичної інфекції порожнини рота у дітей / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2012. – № 4. – С. 79–84.

121. Савичук, Н. О. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хронічної кандидо-герпетичної інфекції порожнини рота у дітей (клініко-експериментальне дослідження) : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук / Савичук Наталія Олегівна ; Національний університет охорони здоров'я України. – Київ, 2001. – 42 с.
122. Савичук, Н. О. Комплексная терапия хронической ассоциированной кандидо-герпетической инфекции полости рта у детей / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2001. – № 2. – С. 51–56.
123. Савичук, Н. О. Превентивна та протирецидивна терапія захворювань слизової оболонки порожнини рота й губ, асоційованих з вірусами герпесу / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2011. – № 5. – С. 35–38.
124. Савичук, Н. О. Проявления герпесвирусной инфекции в полости рта / Н. О. Савичук // Therapia. – 2009. – № 1 (33). – С. 41–44.
125. Савичук, Н. О. Розповсюдженість захворювань слизової оболонки порожнини рота у дітей / Н. О. Савичук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 3. – С. 36–39.
126. Савичук, Н. О. Современные подходы к диагностике и лечению острого герпеса полости рта у детей / Н. О. Савичук // Дентальные технологии. – 2003. – № 1 (10). – С. 14–15.
127. Самсыгина, Г. А. Герпес-вирусные инфекции у детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия: прил. к журн. Consilium Medicum. – 2016. – № 2. – С. 18-23.
128. Сарап, Л. Р. Современные подходы к профилактике и лечению лабиального герпеса рта на основе местной монотерапии / Л. Р. Сарап, Е. В. Сарап // Профилактика сегодня. – 2014. – № 17. – С. 10–11.
129. Современные методы комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ : учебное пособие / Ю. В. Мандра, Е. А. Семенцова, С. С. Григорьев [и др.]. – Екатеринбург : Издательский дом «ТИРАЖ», 2019. – 56 с.

130. Сорокин, Ю. Н. Герпетические поражения периферической нервной системы. Лекция (второе сообщение). Лабораторная диагностика герпетической инфекции / Ю. Н. Сорокин // Міжнародний неврологічний журнал. – 2015. – № 2 (72). – С. 139–143.
131. Спиридонова, С. А. Комплексная терапия хронического рецидивирующего герпетического стоматита / С. А. Спиридонова, С. М. Толмачева, Л. М. Лукиных // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 118–121.
132. Спиридонова, С. А. Оптимизация комплексного лечения герпетического стоматита : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Спиридонова Сания Ахмедовна ; Нижегородская медицинская академия. – Нижний Новгород, 2013. – 24 с.
133. Страхова, С. Ю. Острый герпетический стоматит у детей / С. Ю. Страхова, Л. Н. Дроботько // Российская стоматология. – 2009. – № 1. – С. 26–29.
134. Страхова, С. Ю. Применение препарата «Холисал» в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей / С. Ю. Страхова, О. В. Мартынова // Институт стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 100–101.
135. Строяковская, О. Н. Опыт применения препарата «Генгигель» в комплексном лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / О. Н. Строяковская, Н. Ю. Грицкевич // Современная стоматология. – 2013. – № 3 (67). – С. 52–54.
136. Таха, Т. Пенцикловир в лечении лабиальной формы простого герпеса // Т. Таха, Д. Нажмутдинова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 1 (44). – С. 125–127.
137. Терапевтична стоматологія дитячого віку : підручник для студентів стоматологічних факультетів, інтернів та лікарів-стоматологів / Л. О. Хоменко, О. І. Остапко, О. Ф. Кононович [та ін.] ; за ред. Л. О. Хоменко. – Київ : Книга-плюс, 1999. – 526 с. ; іл.

138. Тидген, К. В. Новые аспекты в профилактике осложнений острого герпетического стоматита у детей / К. В. Тидген // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – С. 697–699.
139. Тидген, К. В. Острый герпетический стоматит у детей / К. В. Тидген, Р. З. Уразова, Р. М. Сафина // Практическая медицина. – 2013. – № 4 (72). – С. 28–33.
140. Тирская, О. И. Проявление герпетической инфекции в полости рта : учебное пособие / О. И. Тирская. – Иркутск : ИГМУ, – 2011. – 39 с.
141. Томіліна, Т. В. Прогнозування виникнення герпетичного та кандидозного стоматиту : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук / Т. В. Томіліна ; Українська медична стоматологічна академія. – Полтава, 2004. – 20 с.
142. Туйнов, В. А. Лабиальный и генитальный герпес в практике семейного врача (клиническая лекция) / В. А. Туйнов, Е. А. Чебакина // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 89–96.
143. Ункуца, Д. Цитоморфологическая характеристика герпетического стоматита / Д. Ункуца, Э. Оня, П. Годорожа // ДентАрт. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
144. Халдин, А. А. Простой герпес / А. А. Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 2. – С. 42–50.
145. Халдин А. А. Стратегия и тактика ведения пациентов с герпес-вирусными инфекциями кожи и слизистых (стандартизация терапии) / А. А. Халдин // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 84–88.
146. Халдин, А. А. Терапевтические возможности 1% крема "Фенистил Пенцивир" при купировании обострений простого герпеса различных локализаций / А. А. Халдин, Л. А. Шестакова, Д. В. Игнатьев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – № 6. – С. 17–20.

147. Хлыстун, Н. Л. Лечебное действие кверцетина и гиалуроновой кислоты при воздействии на десну липополисахарида / Н. Л. Хлыстун // Вісник стоматології. – 2014. – № 1. – С. 8–13.
148. Хміль, О. В. Гострий герпетичний стоматит у дітей (лекція) / О. В. Хміль // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 244–248.
149. Ходак, Л. А. Герпес-вирусные заболевания / Л. А. Ходак, О. В. Книженко, Н. М. Захарченко // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 103–106.
150. Хоменко, Л. А. Лечение вифероном острого герпетического стоматита у детей / Л. А. Хоменко, И. В. Дзюблик, С. В. Недошковая // Вісник стоматології. – 2000. – № 2. – С. 38–39.
151. Хоменко, Л. О. Лікування гострого герпетичного стоматиту в дітей із застосуванням антигомтоксичних препаратів / Л. О. Хоменко, О. Ф. Кононович, О. М. Мозгова // Современная стоматология. – 2007. – № 2. – С. 60–63.
152. Хоменко, Л. О. Сучасні особливості герпес вірусних уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей за даними клініко-лабораторних досліджень / Л. О. Хоменко, О. М. Мозгова // Профілактична та дитяча стоматологія. – 2011. – № 2 (5). – С. 27–32.
153. Хоружая, Р. Е. Герпесвирусная инфекция у детей. Современное состояние вопроса. Местные медикаментозные вмешательства при герпесвирусной инфекции, поражающей полость рта / Р. Е. Хоружая // Современная педиатрия. – 2010. – № 4 (32). – С. 146–151.
154. Хоружая, Р. Е. Использование вратизолина в лечении рецидивирующего лабиального герпеса / Р. Е. Хоружая // Современная стоматология. – 2012. – № 3. – С. 72–74.
155. Частота і структура герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота і шкіри обличчя у дітей / К. Є. Іщейкін, С. О. Білоконь, Л. Г.

Павленко, Н. П. Білоконь // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 4 (43). – С. 81–86.

156. Чижевський, І. В. Особливості клініки лімфаденітів при вірусних захворюваннях слизової оболонки порожнини рота у дітей / І. В. Чижевський, О. О. Забишний, В. В. Пирогова // Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. – Донецьк, 2009. – Вип. 13, Т. 1. – С. 243–246.

157. Шарахова, Е. В. Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей / Е. В. Шарахова, Л. Р. Сарап // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 113–116.

158. Шинкаренко, Н. Н. Эпидемиологические особенности герпетической и цитомегаловирусной инфекций и совершенствование эпидемиологического надзора за ними : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Шинкаренко Наталия Николаевна ; Белгородский университет. – Белгород, 2006. – 132 с.

159. Ширяк, Т. Ю. Helicobacter pylori-статус полости рта детей с острым кандидозом и герпетическим стоматитом : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ширяк, Татьяна Юрьевна ; Казанский медицинский университет. – Казань, 2004. – 20 с.

160. Шостакович-Корецкая, Л. Р. Использование гевирана в комплексном лечении острой герпесвирусной инфекции у детей / Л. Р. Шостакович-Корецкая, Е. А. Агафонова, Н. М. Токарева // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2 (26). – С. 85–86.

161. Шпак, С. В. Применение «Стоматофит А» в комплексном лечении острого герпетического стоматита у детей 3-4-х лет / С. В. Шпак, В. В. Ковальчук, И. В. Ходарчук // Современная стоматология. – 2012. – № 5. – С. 52–54.

162. Шукурова, Г. Р. Клинико-иммунологические и микробиологические особенности у детей, больных острым герпетическим стоматитом, и

совершенствование методов лечения : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шукурова Гульнора Рахмановна ; Первый Ташкентский медицинский институт. – Ташкент, 1999. – 23 с.

163. Юлиш, Е. И. Изменения неспецифической резистентности при внебольничных пневмониях у детей и методы их коррекции / Е. И. Юлиш, П. С. Коринева // Здоровье ребенка. – 2008. – № 3 (12). – С. 21–24.

164. Юлиш, Е. И. Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5 (26). – С. 63–67.

165. Яновский, Л. М. Острый герпетический стоматит у детей: алгоритм лечебных мероприятий / Л. М. Яновский, П. А. Ковтонюк // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 1. – С. 126–128.

166. A comparison of topical application of penciclovir 1% cream with acyclovir 3% cream for treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, multicentre trial / X. S. Chen, G. Z. Han, Z. P. Guo [et al.] // International journal of STD & AIDS. – 2000. – Vol. 11, № 9. – P. 568–573.

167. Acute gingivostomatitis in children: Epidemiology in the emergency department, pain, and use of codeine before its restriction / N. de Suremain, R. Guedj, A. Fratta [et al.] // Archives of pediatrics. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 80–85.

168. Ajar, A. H. Acute herpetic gingivostomatitis in adults: A review of 13 cases, including diagnosis and management / A. H. Ajar, P. J. Chauvin // Journal of the Canadian Dental Association. – 2002. – Vol. 68, № 4. – P. 247–251.

169. Amir, J. Invasive *Kingella kingae* infection associated with stomatitis in children / J. Amir, P. Yagupsky // The Pediatric infectious disease journal. – 1998. – Vol. 17, № 8. – P. 757–758.

170. Arduino, P. G. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management / P. G. Arduino, S.R. Porter // *Oral Diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 254–270.
171. Aslanova, M. Herpetic gingivostomatitis / Minira Aslanova, Rimsha Ali, Patrick M. Zito // *StatPearls*. – Florida : StatPearlsPublishing, 2020. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526068/> (date of the application 17.02.2021).
172. Bacteremia with group A Streptococcus associated with herpetic gingivostomatitis / J. Amir, M. Nussinovitch, R. Straussberg, L. Harel // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2001. – Vol. 20, № 9. – P. 916–917.
173. Characterization of DNA polymerase-associated acyclo-vir-resistant Herpes simplex virus type 1: mutations, sensitivity to antiviral compounds, neurovirulence and in-vivo sensitivity to treatment / L. X. Wang, M. Takayama-Ito, H. Kinoshita-Yamaguchi [et al.] // *Japanese journal of infectious diseases*. – 2014. – Vol. 66, № 5. – P. 404–410.
174. Clinical efficacy of topical docosanol 10% cream for herpes simplex labialis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial / S. L. Sacks, R. A. Thisted, T. M. Jones [et al.] // *JAAD international*. – 2001. – Vol. 45, № 2. – P. 222–230.
175. Clinical epidemiology of symptomatic primary herpetic infection in children. A study of 50 cases / A. Taieb, S. Body, I. Astar [et al.] // *Acta paediatrica Scandinavica*. – 1987. – Vol. 76, № 1. – P. 128–132.
176. Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children / C. W. Huang, C. H. Hsieh, M. R. Lin, Y. C. Huang // *BMC infectious diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 782.
177. Darby, M. L. Dental hygiene theory and practice / M. L. Darby, M. Walsh. – 2nd ed. – Saunders, 2003. – 1152 p.
178. Detection of Herpes simplex virus DNA by real-time PCR / H. H. Kessler, G. Mühlbauer, B. Rinner [et al.] // *Journal of clinical microbiology*. – 2000. – Vol. 38, № 7. – P. 2638–2642.

179. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation / J. Schmutzhard, H. Merete Riedel, B. Zweygberg Wirgart, L. Grillner // *Journal of clinical virology*. – 2004. – Vol. 29, № 2. – P. 120–126.
180. Developments in antiviral drug design, discovery and development in 2004 / N. A. Meanwell, M. Belema, D. J. Carini [et al.] // *Current drug targets. Infectious disorders*. – 2005. – Vol. 5, № 4. – P. 307–400.
181. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis / T. G. Evans, D. I. Bernstein, G. W. Raborn [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2002. – Vol. 46, № 6. – P. 1870–1874.
182. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials / G. W. Raborn, A. Y. Martel, M. Lassonde [et al.] // *The Journal of the American Dental Association*. – 2002. – Vol. 133 № 3. – P. 303–309.
183. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection / N. Hasler-Nguyen, D. Shelton, G. Ponard [et al.] // *BMC dermatology*. – 2009. – Vol. 9. – P. 3.
184. Faden, H. Management of primary herpetic gingivostomatitis in young children / H. Faden // *Pediatric emergency care*. – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 268–269.
185. Famciclovir [package insert]. – East Hanover, New Jersey : Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2002. – 1 p.
186. Ficarra, G. Oral herpes simplex virus infection in pregnancy: what are the concerns? / G. Ficarra, C. Birek // *Journal – Canadian Dental Association*. – 2009. – Vol. 75, № 7. – P. 523–526.

187. Fitzpatrick, S. G. Ulcerated lesions of the oral mucosa: clinical and histologic review / S. G. Fitzpatrick, D. M. Cohen, A. N. Clark // *Head and neck pathology*. – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 91–102.
188. Goldman, R. D. Acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children / R. D. Goldman // *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 403–404.
189. Herpes simplex virus type 1 and host antiviral immune responses: an update / I. Amin, S. Younas, S. Afzal [et al.] // *Viral immunology*. – 2019. – Vol. 32, № 10. – P. 424–429.
190. Herpes simplex virus testing and hospital length of stay in neonates and young infants / S. S. Shah, J. Volk, Z. Mohamad [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 156, № 5, P. 738–743.
191. Herpetic gingivostomatitis and teething difficulty in infants / D. L. King, W. Steinhauer, F. García-Godoy, C. J. Elkins // *Pediatric dentistry*. – 1992. – Vol. 14, № 2. – P. 82–85.
192. How successfully do general practitioners diagnose herpetic gingivostomatitis clinically? / A. Kiderman, A. L. Furst, T. Miller [et al.] // *The British journal of general practice*. – 2002. – Vol. 52, № 479. – P. 481–482.
193. Kimberlin, D. W. Neonatal herpes simplex infection / D. W. Kimberlin // *Clinical microbiology reviews*. – 2004. – Vol. 17, № 1. – P. 1–13.
194. Kimberlin, D. W. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood / D. W. Kimberlin // *Seminars in pediatric infectious diseases*. – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 271–281.
195. Kleinschmidt-DeMasters, B. K. Polymerase chain reaction as a diagnostic adjunct in herpesvirus infections of the nervous system / B. K. Kleinschmidt-DeMasters, R. L. DeBiasi, K. L. Tyler // *Brain pathology*. – 2001. – Vol. 11, № 4. – P. 452–464.

196. Kolokotronis, A. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis / A. Kolokotronis, S. Doumas // *Clinical microbiology and infection*. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 202–211.
197. Lynge Pedersen, A. M. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota / A. M. Lynge Pedersen, D. Belstrøm // *Journal of Dentistry*. – 2019. – Vol. 80, suppl. 1. – P. s3–s12.
198. Management of erythema multiforme associated with recurrent herpes infection: a case report / R. L. Osterne, R. G. Matos Brito, I. A. Pacheco [et al.] // *Journal – Canadian Dental Association*. – 2009. – Vol. 75, № 8. – P. 597–601.
199. Management of recurrent herpes labialis in immunosuppressed patient – a case report / J. C. Bohn, T. Lucimari, C. L. Chaiben [et al.] // *Journal of International Dental & Medical Research*. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 70–73.
200. Modern approaches in the treatment of herpetic stomatitis / Kh. P. Kamilov, M. Kh. Ibragimova, A. A. Kadyrbaeva, F. A. Shokirova // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 99–102.
201. Morrel, E. M. Topical iontophoretic administration of acyclovir for the episodic treatment of herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic-initiated trial / E. M. Morrel, S. L. Spruance, D. I. Goldberg // *Clinical infectious diseases*. – 2006. – Vol. 43, № 4. – P. 460–467.
202. Nikkels, A. F. Current treatments of muco-cutaneous herpes simplex virus infections / A. F. Nikkels, G. E. Pierard // *Current medicinal chemistry – anti-infective agents*. – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 83–98.
203. Opstelten, W. Treatment and prevention of herpes labialis / W. Opstelten, A. K. Neven, J. Eekhof // *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. – 2008. – Vol. 54, № 12. – P. 1683–1687.

204. Pediatric dentistry: infancy through adolescence / J. R. Pinkham, P. S. Casamassimo, H. W. Fields [et al.]. – 4th ed. – Saunders : Elsevier Saunders, 2005. – 750 p.
205. Penciclovir cream for the treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Penciclovir Cream Herpes Labialis Study Group / R. Boon, J. J. Goodman, J. Martinez [et al.] // Clinical therapeutics. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 76–90.
206. Petti, S. The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection / S. Petti, G. Lodi // Oral diseases. – 2019. – Vol. 25, № 8. – P. 1850–1865.
207. Pithon, M. M. Primary herpetic gingivostomatitis in an adult patient using an orthodontic appliance / M. M. Pithon, A. C. D. V. de Andrade // International journal of odontostomatology. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 157–160.
208. Powers, C. N. Diagnosis of infectious diseases: a cytopathologist's perspective / C. N. Powers // Clinical microbiology reviews. – 1998. – Vol. 11, № 2. – P. 341–365.
209. Role of cytology in herpetic stomatitis / S. Vidyanath, U. Balan, S. Ahmed, D. A. Johns / Journal of cytology. – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 122.
210. Recurrent herpes simplex infections: laser therapy as a potential tool for long-term successful treatment / D. C. Ferreira, H. L. Reis, F. S. Cavalcante [et al.] // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2011. – Vol. 44, № 3. – P. 397–399.
211. Safety and tolerability of combination acyclovir 5% and hydrocortisone 1% cream in adolescents with recurrent herpes simplex labialis / A. Strand, D. Böttiger, L. N. Gever, W. Wheeler [et al.] // Pediatric dermatology. – 2012. – Vol. 29, № 1. – P. 105–110.
212. Salivary secretory immunoglobulin (SIgA) and lysozyme in malignant tumor patients / H. Sun, Y. Chen, X. Zou [et al.] // BioMed research international. – 2016. – Vol. 2016. – P. 8701423.

213. Saluja, R. Determination of levels of salivary IgA subclasses in patients with minor recurrent aphthous ulcer / R. Saluja, A. Kale, S. Hallikerimath // *Journal of oral and maxillofacial pathology*. – 2012. – Vol. 16, №1. – P. 49–53.
214. Spruance, S. L. Pathogenesis of herpes simplex labialis: experimental induction of lesions with UV light // *Journal of clinical microbiology*. – 1985. – Vol. 22, № 3. – P. 366–368.
215. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka / F. M. Cowan, R. S. French, P. Mayaud [et al.] // *Sexually transmitted infections*. – 2003. – Vol. 79, № 4. – P. 286–290.
216. Single-dose famciclovir for the treatment of herpes labialis / C. Hull, S. Spruance, S. Tying, K. Hamed // *Current medical research and opinion*. – 2006. – Vol. 22, № 9. – P. 1699–1702.
217. Stoopler, E. T. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections / E. T. Stoopler, R. Balasubramaniam // *Journal of the California Dental Association*. – 2013. – Vol. 41, № 4. – P. 259–262.
218. Studahl, M. Herpes simplex viruses / Marie Studahl, Paola Cinque, Tomas Bergstrom. – Boca Raton (Florida) : CRC Press, 2005. – 440 p.
219. Structure of the herpesvirus major capsid protein / B. R. Bowman, M. L. Baker, F. J. Rixon [et al.] // *The EMBO journal*. – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 757–765.
220. The epidemiology of infection with the human herpesviruses in Navajo children / T. M. Becker, L. Magder, H. R. Harrison [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 1988. – Vol. 127, № 5. – P. 1071–1078.
221. The laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections / F. Singh, J. Preiksaitis, A. Ferenczy, B. Romanowski // *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology*. – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 92–98.
222. The oral ecosystem: implications for education / H. M. Eriksen, V. Dimitrov, M. Rohlin [et al.] // *European journal of dental education*. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 192–196.

223. Tlaskalova-Hogenova, H. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases / H. Tlaskalova-Hogenova, R. Stepancova, T. Hudcovic // Immunology letters. – 2004. – Vol. 93, № 2-3. – P. 97–108.
224. Treister, N. S. Topical n-docosanol for management of recurrent herpes labialis / N. S. Treister, S. B. Woo // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 853–860.
225. Tsintsadze, T. Application of antiviral preparation "Super Lysine Plus" in a complex of treatment of chronic recurrent herpetic stomatitis / T. Tsintsadze // Annals of biomedical research and education. – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 92–93.
226. Tying, S. K. Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 ears' experience with acyclovir / S. K. Tying, D. Baker, W. Snowden // The Journal of infectious diseases. – 2002. – Vol. 186, suppl. 1. – P. s40–s46.
227. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay / J.-F. Jazon, C. Barbe, E. Frobert [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 948–952.
228. Waggoner-Fountain, L. A. Herpes simplex virus / L. A. Waggoner-Fountain, L. B. Grossman // Pediatrics in review. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 86–93.
229. Warren, T. The Updated herpes : handbook / T. Warren. – Portland : The Portland press, 2010. – 41 p.
230. Welbury, R. R. Paediatric dentistry / R. R. Welbury. – 2nd ed. – Oxford : Oxford University Press, 2001. – 422 p.