

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

ВАНЕВСКАЯ

Елена Анатольевна

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОВЫШЕНИЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С  
ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ ГУБ**

14.01.14 – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
МАНДРА Юлия Владимировна

Екатеринбург - 2014 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Герпетическая инфекция как актуальная общемедицинская и стоматологическая проблема.....	11
1.2. Научные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции.....	13
1.3. Методы диагностики герпетической инфекции.....	18
1.4. Принципы комплексного лечения герпетической инфекции.....	22
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Программа исследования.....	33
2.2. Материалы экспериментального исследования.....	39
2.3. Объем клинических наблюдений.....	40
2.4. Методы исследования общего воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных...	41
2.5. Методы исследования местного воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных...	47
2.6. Клинические методы обследования пациентов.....	49
2.7. Социологические методы обследования пациентов.....	53
2.8. Рентгенологические и функциональные методы обследования.....	55
2.9. Лабораторные методы исследования.....	56
2.10. Методы оценки эффективности проведенного комплексного лечения.....	58

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ	59
3.1. Анализ показателей общего воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных...	59
3.2. Оценка местного воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных.....	65
Глава 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	78
4.1. Данные первичного обследования пациентов.....	78
4.2. Динамика показателей клинико-лабораторного обследования пациентов в контрольные сроки наблюдения.....	87
4.3. Результаты динамического наблюдения.....	113
4.4. Анализ эффективности сочетанного применения новой фармакологической композиции и высокоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении пациентов.....	118
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	135
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	170

## ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, 75-90% взрослого населения являются носителями вируса простого герпеса (ВПГ) [10, 11, 57]. В связи с этим герпетические инфекции являются самыми распространенными вирусными заболеваниями человека [41, 45, 101, 104, 154]. Массовая инфицированность отдельными типами герпес-вирусов, а также их высокая контагиозность позволили Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпетическую инфекцию в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [41].

Высокий интерес исследователей к ВПГ обусловлен рядом причин [10, 11, 15]. Среди них можно отметить нарастание инфицированности, понимание сложности патогенеза заболевания, клинический полиморфизм его проявлений и наличие атипичных и бессимптомных форм протекания [3, 75, 134, 149].

Простой герпес губ и герпетические поражения слизистой оболочки рта (СОР) развиваются хотя бы однажды на протяжении жизни у 75% носителей [134]. Большинство стоматологических манипуляций часто сопровождается микротравмами СОР и провоцируют развитие обострения. При применении анестетика у пациентов с возникновением рецидива ВПГ более 2-х раз в год в анамнезе в 75% случаев возникает рецидив заболевания [180, 211, 212].

В настоящее время достоверно установлено, что достичь полной элиминации ВПГ из организма невозможно [54, 65, 75, 83]. Цель современной фармакотерапии герпетической инфекции – переводение активно реплицирующегося вируса в латентное состояние, повышение скорости заживления патологических элементов и увеличение продолжительности периодов ремиссии [70, 168, 172, 178]. Достижение такой цели возможно только при проведении комплексного лечения, включающего системную и местную фармакотерапию и физиотерапевтические методики [58, 108, 117, 124].

По данным последних исследований выявлено, что полный цикл репродукции вирусных частиц происходит в эпителиальных клетках [167, 175, 194]. Многие работы свидетельствуют о наличии возбудителя в местах

традиционных клинических проявлений даже в период ремиссии [144, 145, 168]. Отсюда следует необходимость местного лечения герпетической инфекции.

Несмотря на наличие широкого спектра препаратов для местного лечения герпетической инфекции, все они обладают рядом недостатков, к которым относятся невысокая биодоступность, ограниченность применения фазой развития патологических элементов, неудобная схема применения, быстрота развития резистентных форм вирусов, наличие побочных эффектов, ограниченность применения при беременности и кормлении грудью, недостаточная эстетичность [192, 196, 203, 205, 210].

Таким образом, к настоящему времени разработано большое количество препаратов и схем лечения герпетической инфекции [65, 72]. Все они направлены на подавление персистирующего вируса и поддержание ремиссии [6, 91, 108]. Используемые на данный момент средства имеют свои недостатки и не всегда позволяют эффективно решать существующие задачи [105, 106, 121, 215]. По этой причине повышение эффективности комплексного лечения герпетической инфекции является актуальной общемедицинской проблемой.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности комплексного лечения больных простым герпесом губ путем обоснованного местного применения новой фармакологической композиции и диодного лазерного излучения.

### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности соматического и стоматологического статуса пациентов с простым герпесом губ.
2. Исследовать общее и местное действие новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином в эксперименте на животных.
3. Оценить эффективность клинического применения новой фармакологической композиции в комплексном лечении больных простым герпесом губ.

4. Сравнить результаты комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ при использовании новой фармакологической композиции и ее сочетанном применении с излучением диодного лазера.

5. Усовершенствовать алгоритм комплексного лечения больных простым герпесом губ.

### **Научная новизна**

Впервые разработана новая фармакологическая композиция на основе Силативита с Триазавирином для местного лечения пациентов с простым герпесом губ.

В эксперименте на лабораторных животных обоснована безопасность и низкая токсичность новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином.

Применение новой фармакологической композиции в комплексном лечении больных простым герпесом губ позволило улучшить показатели стоматологического здоровья, получить положительные клинические результаты, состоящие в ускорении реэпителизации и увеличении периодов ремиссии, улучшить качество жизни пациентов (заявка № 2014100727 от 09.01.2014 г. на получение патента РФ «Фармацевтическая композиция для лечения герпетических инфекций»).

Впервые установлено, что при включении в схему комплексной терапии пациентов с простым герпесом губ новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином в сочетании с местным воздействием диодного лазера наряду с уменьшением частоты развития рецидивов снижается продолжительность и интенсивность клинических проявлений в периоде обострения заболевания.

Доказана высокая клиническая эффективность комплексного лечения больных простым герпесом губ согласно усовершенствованному алгоритму, включающему местное применение новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином и излучения диодного лазера.

### **Практическая значимость**

Разработанная и внедренная в практику методика применения новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином в комплексном лечении больных простым герпесом губ позволяет повысить эффективность консервативного лечения стоматологических проявлений герпетической инфекции в ближайшие и отдаленные сроки. В ближайшие сроки ее применение обеспечивает положительную динамику основных клинических и лабораторных показателей за счет противовирусного, противовоспалительного и регенерирующего действия композиции. В отдаленные сроки ее использование позволяет снизить частоту рецидивов, увеличить период ремиссии, что в совокупности способствует повышению качества жизни пациентов, обусловленного стоматологическим здоровьем.

Результаты проведенного исследования позволили усовершенствовать алгоритм комплексного лечения больных простым герпесом губ путем включения новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином и местного облучения диодным лазером. Усовершенствованный алгоритм имеет конкурентные преимущества перед традиционными методами лечения, позволяющие достичь более благоприятного течения заболевания, улучшить стоматологическое здоровье и повысить качество жизни пациентов с простым герпесом губ.

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

1. Новая фармакологическая композиция на основе Силативита с Триазавирином обладает противовоспалительным, ранозаживляющим действием, нетоксична.

2. Местное использование новой фармакологической композиции позволяет оптимизировать результаты комплексного лечения больных простым герпесом губ: улучшить клинико-лабораторные показатели стоматологического здоровья, увеличить продолжительность периодов ремиссии, сократить частоту и интенсивность обострений.

3. Сочетанное применение новой фармакологической композиции с излучением диодного лазера в комплексном лечении пациентов с простым герпесом губ позволяет достичь наиболее высоких показателей клинической эффективности: существенно снизить сроки реэпителизации, ускорить выздоровление, увеличить ремиссию и улучшить качество жизни больных, обусловленное стоматологическим здоровьем.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Диссертационное исследование выполнено в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по основному плану НИР ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность стоматологической поликлиники ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, стоматологической клиники «Салюс Л» (г.Екатеринбург), стоматологической клиники «Диадема» (г.Екатеринбург), в учебный процесс кафедр терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России, кафедр пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний, стоматологии детского возраста и ортодонтии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Основные положения настоящего исследования включены в тематику учебных изданий, методических рекомендаций для студентов стоматологического факультета, интернов, ординаторов, врачей-стоматологов.

### **Апробация работы**

Результаты проведенных исследований были представлены на XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010 г.), XIII Областном конкурсе студенческих научно-исследовательских работ «Научный Олимп» (г. Екатеринбург, 2010 г.), I Международном конгрессе



лазерной стоматологии (г. Москва, 2010 г.), Международной конференции «2011 Espertise Talent Award for Dental Scientist» (Seefeld, Germany, 2011), 67-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2012 г.), Втором Международном конкурсе научно-исследовательских и организационных проектов молодых ученых, специалистов и студентов «Молодежная инновационная медицина XXI века» (Москва, 2012 г.), 68-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2013 г.), VIII Специализированной выставке с международным участием «Медицина и Здоровье. Здравоохранение Свердловской области. Фармация», (г. Екатеринбург, 2013 г.), Уральской международной выставке и форуме промышленности и инноваций «Иннопром-2013» (г. Екатеринбург, 2013 г.), V Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2013» (г. Санкт-Петербург, 2013 г.), II Всероссийском рабочем совещании по проблемам фундаментальной стоматологии (г. Екатеринбург, 2013 г.), XIX специализированной выставке «Медицина и Здоровье. Здравоохранение Свердловской области. Фармация. Материнство и отцовство» (г. Екатеринбург, 2014 г.).

Апробация работы проведена на заседании кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний УГМУ (22.05.2014 г.), проблемной комиссии УГМУ по стоматологии (25.06.2014 г.).

### **Публикации. Патенты**

По теме диссертации опубликовано 24 печатных работы, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 учебных пособия, подготовлены методические рекомендации для врачей.

Получен патент № 2491061 от 27 августа 2013 г. «Средство для местного лечения заболеваний пародонта» (Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Ваневская Е.А.,

Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Базарный В.В.); патент № 2520969 от 29 апреля 2014 г. «Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель, обладающий ранозаживляющей, регенерирующей и антибактериальной активностью» (Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ваневская Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В., Ларионов Л.П.); заявка №2014100727 от 09.01.2014 г. на получение патента «Фармацевтическая композиция для лечения герпетических инфекций» (Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ваневская Е.А., Мандра Ю.В.) на экспертизе.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц, 93 рисунков и 3 приложения. Состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 122 отечественных и 93 зарубежных источника.

## Глава 1.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Герпетическая инфекция как актуальная общемедицинская и стоматологическая проблема

Герпетическая инфекция является одной из наиболее массовых инфекций человека [5, 10, 13, 41]. По данным ВОЗ, до 90% взрослого населения являются носителями ВПГ [41, 45, 96, 101]. Герпетические инфекции занимают второе место после гриппа по показателям смертности (35,8%) [21, 24, 52]. Летальность от диссеминированных форм герпетической инфекции составляет до 15,8% от всей летальности вирусных заболеваний [54, 103].

Инфицированность герпес-вирусами нарастает с увеличением возраста изучаемой группы [10, 15, 57]. Как правило, около 60% детей в возрасте 5-6 лет имеют антитела к ВПГ-1 [8, 30, 83, 84]. У взрослых антитела выявляются уже в 80-90% случаев [41, 75]. Данные Центра по контролю над инфекционными заболеваниями (Атланта, США) свидетельствуют о том, что герпес-вирусами ежегодно инфицируются около 20 миллионов человек [160, 207]. Более того, есть предположения ученых о том, что герпесвирусная инфекция в дальнейшем получит ещё более широкое распространение [154, 207, 211].

В России особую актуальность проблема герпес-вирусной инфекции приобрела в конце XX века [39, 40]. Увеличению числа пораженных герпетической инфекцией в РФ способствовали снижение уровня социальной защиты населения и неблагоприятная экологическая обстановка. Все эти факторы позволяют считать герпес-вирусные инфекции важнейшей медико-социальной проблемой [45, 54].

Необходимо отметить, что до 20% пораженных герпетической инфекцией страдают различными ее формами [26, 27, 47]. Клинические проявления

герпетической инфекции характеризуются высокой степенью полиморфизма как по симптоматике, так и по степени тяжести [79]. По некоторым данным у 66% женщин герпетическая инфекция протекает атипично [103, 126, 148, 158].

Первичная герпетическая инфекция возникает у лиц, не имеющих иммунитета к данному вирусу, и, как правило, поражает детей в возрасте 1-3 лет. В этом случае она сопровождается ярко выраженной клинической картиной [15, 37, 44, 83, 84]. По последним данным, 75% людей, перенесших первичную герпетическую инфекцию и являющихся носителями, отмечают в анамнезе хотя бы один случай обострения в течение жизни [189].

Рецидивирующая герпетическая инфекция встречается значительно чаще. Она наблюдается у лиц, имеющих в крови антитела к герпес-вирусам [166, 168, 186]. Наиболее часто инфицирование герпес-вирусами происходит бессимптомно и не сопровождается клиническими проявлениями. Возникает рецидивирующая форма инфекции [45, 54].

Клинические формы рецидивирующей герпетической инфекции крайне разнообразны [159]. К ним относят не только герпетический хейлит и гингивостоматит, но и различные нехарактерные проявления, значительно затрудняющие диагностику [51, 52, 53, 126, 133]. В научной литературе встречаются описания таких форм, как геморрагическая, геморрагически-некротическая, язвенная, отечная, элифантиазоподобная, зудящая, эритематозная, папулезная, герпетиформная экзема Капоши, генерализованный герпес [148]. Высыпания на СОР могут сочетаться с проявлениями в перiorальной зоне, сопровождаться присоединением бактериальной (чаще стрептококковой) инфекции (импетигоподобная форма) [176, 181, 209].

В последние годы появились предположения о вирусной инициации развития синдрома Стивенса-Джонсона [176, 178]. Подтверждением ассоциации данного заболевания с герпесвирусной инфекцией является высокая терапевтическая эффективность сочетанного применения преднизолона с ацикловиром [178].

В течение наибольшего периода времени в организме человека ВПГ находится в латентном состоянии [83, 140]. Причинами обострения обычно являются факторы, приводящие к снижению иммунологического статуса (стресс, травмы, переохлаждение, перегревание, инсоляция, курение, употребление алкоголя, ухудшение питания, авитаминозы, фаза менструального цикла и иммуносупрессивная терапия) [166, 168, 190].

Причиной рецидивирования герпетической инфекции, имеющей особое значение для практического здравоохранения, являются различные вмешательства в полости рта [181, 212]. Практически все стоматологические манипуляции в различной степени сопровождаются травмированием СОР [134]. Например, постановка анестезии у пациентов с высокой частотой рецидивирования герпетической инфекции в полости рта в 75% случаев провоцирует обострение заболевания [181, 212].

Таким образом, герпетическая инфекция является актуальной общемедицинской проблемой, затрагивающей сферу профессиональной деятельности широкого круга специалистов (инфекционистов, иммунологов, дерматовенерологов, стоматологов, гинекологов) [10, 15, 45, 54, 134].

## **1.2. Научные представления об этиологии и патогенезе герпетической инфекции**

Герпес-вирусы были впервые идентифицированы в 1924 году [45, 54, 57, 75]. К настоящему времени открыто более 100 представителей семейства *Herpesvirioles*, из которых 8 патогенны для человека (альфа-, бета- и гамма-герпес-вирусы). Слизистую оболочку преимущественно поражают ВПГ I типа, ВПГ II типа, а также ВПГ V типа (цитомегаловирус) и вирус опоясывающего герпеса [10, 11, 131, 134].

Основными входными воротами герпетической инфекции является слизистая оболочка, а также кожный покров [45, 54, 154]. ВПГ обладает эпителиотропностью и проникает в клетку путем рецепторного эндоцитоза [19, 36, 41, 49]. Проникновение вируса в клетку – сложный многоступенчатый

процесс, который происходит путем связывания вириона с цепями гликозаминогликанов клетки [54, 75]. В эпителиальной клетке происходит его репродукция. Затем по лимфатическим путям вирус попадает в кровь, развивается первичная вирусемия. Дальнейшее распространение вируса может происходить также нейrogenным путем (эндоневрально, периневрально, по шванновским клеткам) [83, 140, 167].

При поражении СОР и кожи периоральной области образуются первичные элементы поражения – везикулы, которые позднее трансформируются во вторичные элементы поражения – эрозии и корочки [75, 152, 211]. При генерализованных формах, развивающихся при выраженном иммунодефиците, образуются очаги некроза в центральной нервной системе, внутренних органах (печени, надпочечниках, селезенке и др.) [26, 27].

Отличительными свойствами всех герпес-вирусов человека являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека [67, 83, 140]. Явление персистенции состоит в способности вирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках поражаемых тканей. Данная особенность их патогенеза создает постоянную угрозу развития рецидива заболевания [45, 75, 83, 140]. Латенция герпесвирусов – это пожизненное сохранение вирусов в скрытой, морфологически и иммунохимически видоизмененной форме [144, 145]. В таком состоянии вирусные частицы могут неопределенное время находиться в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпес-вируса) ганглиев чувствительных нервов [154, 159, 167].

Согласно современным представлениям, первичное инфицирование герпес-вирусами всегда переходит в пожизненную персистенцию инфекции [167]. Научно доказано, что местом сохранения вируса в латентном состоянии являются чувствительные нейроны нервных ганглиев (ганглий тройничного нерва для ВПГ-1 и сакральные ганглии – для ВПГ-2) [140]. Образование вирусных частиц, поддерживающих латенцию, происходит преимущественно в метаболически неактивных нейронах [83, 140]. На молекулярном уровне нестабильность

экспрессии вирусного генома, а также изменение метаболического состояния нервных клеток непредсказуемо влияет на способность ВПГ к реактивации [144, 145].

Ранее при изучении латенции герпетической инфекции считалось, что при этом явлении происходит полное прекращение синтеза вирусных белков. Согласно механизмам иммунных процессов, в таком случае происходило бы полное блокирование специфического распознавания вирусинфицированных нейронов иммунной системой хозяина [45, 49, 75]. Данный логический вывод противоречит полученным результатам лабораторных исследований [83, 140]. По этой причине в настоящее время разработан ряд гипотез латенции герпетической инфекции [140, 144, 145].

Результаты последних научных исследований свидетельствуют о том, что установление латенции ВПГ возможно двумя путями: дефолт-латенция и латенция высоких копий [135, 140, 147]. Первый ее вариант возникает в случае нарушения ранней генной экспрессии вируса ( $\alpha$ -гены), при которой не образуется продуктов экспрессии  $\beta$ - и  $\gamma$ -генов [83, 140]. Второй вариант возникает после ограниченной генной экспрессии в нервной клетке, при которой происходит появление продуктов  $\alpha$ -генов и  $\beta$ -генов с последующей репликацией ДНК, но экспрессии  $\gamma$ -генов не происходит [83, 140].

В последние годы появляется все больше данных, подтверждающих наличие периодической низкоинтенсивной экспрессии вирусных генов в некоторых специфических нейронах. Данное явление распознается CD8-лимфоцитами. Они, в свою очередь, путем продукции  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -ИФ) предотвращают полную реактивацию вируса [45, 60].

На основании изложенного выше были сформированы 2 альтернативные теории возникновения рецидивов герпетической инфекции:

1. Статическая (ВПГ находится в клетках ганглиев в виде провируса; под влиянием триггерного фактора происходит его реактивация и перемещение по аксону периферического нерва к участку, где формируется очаг поражения).

2. Динамическая (постоянная репродукция и выделение небольшого количества вируса к очагу поражения, в котором возникают очаги инфекции; заболевание протекает бессимптомно в случае состоятельности местного иммунитета кожи и слизистой оболочки) [45, 54, 153].

В настоящее время детально изучаются не только механизмы латенции и причины рецидивирования герпетической инфекции, но и иммуносупрессивное действие ВПГ [59, 62, 63, 64]. Важно отметить, что в процессе своей эволюции герпес-вирусы выработали многочисленные механизмы «ускользания» от иммунной системы хозяина [180, 181].

По результатам последних исследований, главный из этих механизмов состоит в предотвращении апоптоза инфицированных вирусом клеток. Научно доказано, что данное явление происходит за счет синтеза различных протеинов, управляющих функцией клеток хозяина и противовирусным иммунным ответом [139, 140, 179, 181].

Кроме того, герпетическая инфекция вызывает повреждение клеток моноцитарно-макрофагальной системы [62, 63, 64, 68, 89]. ВПГ нарушает презентацию антигена на клеточной поверхности и формирует устойчивость к антигензависимому апоптозу [64]. Инфицированные клетки в результате этого остаются неповрежденными [46, 47, 64]. В ряде случаев становится возможным полное разрушение иммунокомпетентных клеток.

Известно также, что гликопротеины герпес-вирусов участвуют в «ускользании» от иммунной системы путем блокирования классического и альтернативного пути активации системы комплемента [44, 45, 48].

Весь комплекс перечисленных выше механизмов обеспечивает способность герпес-вирусов репродуцироваться в клетках иммунной системы хозяина и вызывает трансформацию инфицированных клеток [46, 54, 75]. Описанные механизмы служат основой иммунопатологических реакций, проявляющихся сдвигом в клеточном и гуморальном иммунитете [44, 45, 68, 84, 162]. Развивается вторичный иммунодефицит [139, 170, 181]. Иммунопатологические реакции при герпетической инфекции часто имеют аутоагрессивный характер и тем самым



поддерживают иммуносупрессию. Таким образом, замыкается «порочный круг» иммунодефицита [11, 83, 109, 140].

В настоящее время научно доказано, что частота возникновения клинических проявлений рецидивирующей герпетической инфекции и их интенсивность напрямую зависят от степени выраженности иммунодефицитного состояния [120, 139, 170, 194]. Несмотря на указанные достижения в изучении патогенеза герпетической инфекции, до настоящего времени не существует единого мнения о том, какие популяции иммунокомпетентных клеток наиболее прогностически значимы [63, 64]. На данный момент имеются данные о том, что CD4-клетки способны играть центральную роль в регулировании рецидивов инфекции [48, 54, 64, 75]. Вместе с этим в период рецидива герпетической инфекции регистрируется повышение количества CD8-лимфоцитов [11, 45].

Кроме того, отсутствует и единая точка зрения на роль цитокинов в механизме иммунологических нарушений при различных клинических проявлениях герпетической инфекции [62, 96, 98, 99, 100]. Установлено, что  $\gamma$ -ИФ и степень функциональной активности натуральных киллеров являются наиболее важными факторами, влияющими на латенцию ВПГ [66, 84, 89, 189]. От уровня продукции  $\alpha$ -ИФ зависит протекание и исход первичного инфицирования, продолжительность периодов обострения и степень тяжести [16, 30, 44, 162]. На основании отмеченных данных можно предположить, что частые рецидивы герпетической инфекции связаны с низкой способностью лимфоцитов к синтезу ИФ [105, 162, 177, 180].

Таким образом, описанные особенности механизмов латенции и возникновения рецидивов герпетической инфекции убедительно доказывают необходимость проведения комплексного лечения, включающего системную и местную терапию [1, 151, 206]. Именно в ситуации реактивации герпетической инфекции и репликации ВПГ в ганглии тройничного нерва назначение системных препаратов без местной медикаментозной поддержки будет недостаточно эффективным [58, 72, 81]. В этом случае местные способы лечения будут способны дать эффект, заключающийся в снижении цитопатического действия

самого ВПГ на эпителиальные клетки, активации местного иммунитета, а значит, и сокращении сроков регресса герпетических высыпаний [137, 178].

### **1.3. Методы диагностики герпетической инфекции**

Проблеме диагностики герпесвирусной инфекции посвящено большое количество научных публикаций, что позволяет ее считать достаточно изученной [51, 60, 65, 96, 119]. Однако в клинической практике нередки случаи, при которых постановка окончательного диагноза затруднена, что связано с выраженным полиморфизмом проявлений герпетической инфекции и большим количеством «стертых» клинических форм [18, 101, 104]. В настоящее время считается, что постановка окончательного диагноза при герпетических инфекциях не возможна без проведения дополнительных методов исследования [18, 39, 51, 54, 166].

Современная лабораторная диагностика герпес-вирусной инфекции включает в себя две группы методов. Первая из них подразумевает выявление возбудителя (вирусологический метод, полимеразная цепная реакция (ПЦР), реакция иммунофлуоресценции (РИФ)); вторая - антител (иммуноферментный анализ (ИФА)). Сочетание этих методов позволяет поставить обоснованный диагноз [18, 39, 41, 45].

На данный момент «золотым стандартом» диагностики вирусных инфекций остается вирусологический метод [2, 101, 149, 166]. Сущность его состоит в выделении вируса в культурах чувствительных клеток (фибробласты) или куриных эмбрионах. Вирусологический метод характеризуется высокой чувствительностью (85-100%) и специфичностью (100%) [2, 166]. Кроме того, он позволяет получить чистую культуру вируса, которая может быть использована для изучения чувствительности к противовирусным препаратам [149, 166]. К недостаткам метода могут быть отнесены дороговизна и трудоёмкость. Результаты вирусологического метода получают в течение 2-14 дней, поэтому метод не используется при неотложных состояниях [2, 99, 166].

Метод электронной микроскопии позволяет обнаружить вирионы и определить видовую принадлежность вирусов по их морфологическим признакам

[144, 145]. В настоящее время метод не нашел широкого практического применения по причине его низкой доступности, обусловленной необходимостью высокотехнологичного оборудования и определенной квалификации специалистов [147].

Биологическая проба состоит в заражении восприимчивых лабораторных животных (мышей, кроликов) биоматериалом, полученным от больного; метод используется в спорных случаях герпесвирусной инфекции [41, 51, 54].

В настоящее время ведущая роль в диагностике герпетической инфекции отводится методам определения вирусной ДНК [65, 101, 166]. Гибридизация ДНК – высокоспецифичный метод, позволяющий идентифицировать геном вируса после его специфического связывания с комплементарными молекулами ДНК [60, 65]. Сущность метода состоит в определении способности исследуемой вирусной ДНК специфически связываться (гибридизироваться) с меченой комплементарной ДНК известной структуры [60, 65, 101].

ПЦР – метод идентификации вирусов, в основе которого лежит многократное образование копий (амплификация) определённого участка ДНК, катализируемое ферментом ДНК-полимеразой. Для амплификации отбирают наиболее консервативную часть вирусного генома, которая наиболее четко отличает его от других [41, 60, 101, 166].

На данный момент существует качественный, полуколичественный и количественный варианты метода ПЦР [41, 65, 101]. Качественная ПЦР позволяет определить лишь факт наличия вируса, но не дает возможности оценить его репродуктивную активность. Такой недостаток метода делает его неприемлемым в случае необходимости проведения дифференциальной диагностики между латентными, персистирующими и реактивированными формами инфекции [65, 166]. Полуколичественная ПЦР даёт некоторую информацию о содержании вирусных ДНК, выраженную в виде условных обозначений (+, ++, +++, +++) [65, 101, 166]. Количественный вариант метода ПЦР, позволяющий получить точные числовые значения, как правило, наиболее целесообразен [65, 101, 166]. Достоинства метода ПЦР состоят в высокой точности, скорости получения

результатов [41, 45, 96]. Чувствительность ПЦР составляет 98%, специфичность – 94%.

Важно отметить, что даже количественная ПЦР не всегда позволяет точно разграничить латентные и реактивированные инфекции, так как в обоих случаях присутствует вирусная ДНК [60, 149, 166]. Для такой дифференциальной диагностики используют ПЦР обратной транскрипции. При помощи этого метода можно подсчитать количество вирусной мРНК. Высокое количество мРНК вируса свидетельствует о реактивированной инфекции [41, 60, 101].

Таким образом, на данный момент различные варианты метода ПЦР являются наиболее точными и доступными способами диагностики герпетической инфекции [41, 45, 54, 75].

Иммуноморфологические методы - методы определения вирусных антигенов [30, 39, 175]. Они позволяют выявить специфические вирусные молекулы в составе капсида или других структур вирионов. Для их идентификации вирусов используют соответствующие моноклональные антитела. Специфичность методов составляет около 90%, чувствительность гораздо ниже, чем у ПЦР (55-75%) [30, 37, 39, 48, 175]. Такие методы диагностики, как правило, проводятся для контроля качества ПЦР [39, 60, 166]. Необходимость их проведения продиктована феноменом существования дефектных вирионов. Дефектные вирионы – вирусные частицы, не содержащие нуклеиновых кислот [39, 54]. Такие вирионы часто формируются при Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) инфекции [54]. Таким образом, для наиболее точной диагностики герпесвирусных инфекций необходимо проведение комплексных исследований, включающих определение как вирусных ДНК, так и их антигенов [30, 37, 48, 175].

Серологические методы направлены на определение характера и напряжённости гуморального иммунитета против вирусных агентов [56, 89, 139, 194]. Наличие противогерпетических IgM свидетельствует об остроте инфекционного процесса (первичная инфекция, реинфекция, реактивация) [56, 30]. Специфические IgG являются антителами вторичного иммунного ответа [56, 37]. Они выявляются во второй половине инфекционного процесса при

первичном заражении, при латентных инфекциях, при персистенции и реактивации [89, 194].

Проведение серологических исследований позволяет оценить иммунный статус пораженного организма [30, 37, 48, 175]. Например, сочетание положительного результата ПЦР, отражающего высокую репродуктивную активность вируса, с отрицательными серологическими данными, свидетельствующими о низких титрах антител, может быть оценено как признак недостаточности противогерпетического гуморального иммунного ответа и послужить показанием для назначения иммунотерапии [44]. Напротив, непропорционально высокое содержание антител в ситуации быстрого распространения вируса свидетельствует о низкой аффинности и авидности вырабатываемых иммуноглобулинов и риске иммунокомплексной патологии [44].

Иммунологические исследования являются обязательными при различных формах герпетических инфекций [65, 85, 162, 175, 177]. Их необходимость обусловлена способностью вирусов оказывать иммуносупрессивное воздействие на организм [139, 170, 181, 194]. Набор показателей иммунограммы при герпетических инфекциях должен включать общий анализ крови, количество CD3+ (Т-лимфоциты), CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3+CD4+CD25+ (регуляторные Т-клетки), CD3-CD16+CD56+ (естественные киллеры), CD3-CD19+ (В-лимфоциты) клеток, а также определение их функциональной активности [54, 84].

При острых и хронических герпес-вирусных инфекциях существенно изменяется интерфероновый статус организма [44, 75, 162, 179]. В случае острого процесса наблюдается значительное повышение концентрации ИФ в сыворотке крови вместе со снижающейся способностью лейкоцитов к их продукции [44, 162, 179]. Такие изменения отражают нормальную реакцию организма на активную вирусную инфекцию [48]. При хронической инфекции концентрация ИФ в сыворотке крови снижается, но отмечается повышение способности лейкоцитов к продукции данных цитокинов. Одновременное снижение концентраций ИФ в сыворотке крови и способности лейкоцитов к синтезу ИФ свидетельствует о

тяжелом иммунодефиците [16, 35, 80, 181, 194].

Подводя итог сказанному выше, отметим, что в настоящее время разработано большое количество лабораторных методов диагностики герпесвирусных инфекций [39, 60, 101, 166]. Общепризнанной является необходимость использования дополнительных методов исследования для верификации диагноза [39, 45, 54, 75].

#### **1.4. Принципы комплексного лечения герпетической инфекции**

В последние десятилетия мнение исследователей по вопросу местного и общего лечения герпетической инфекции менялось неоднократно, что связано с изменением отношения к проблеме в целом [1, 6, 20, 133, 137]. В настоящее время как в РФ, так и за рубежом сформировалась единая концепция лечения герпетической инфекции [195]. Согласно этой концепции главная роль отводится системной медикаментозной терапии [1, 6, 25, 65, 73]. Местные средства являются вспомогательными и могут лишь дополнять общее лечение [58, 108, 195, 205].

Известно, что достичь полной элиминации вируса из организма ни одним из современных методов воздействия невозможно [45, 54, 55, 91, 142]. Цель фармакотерапии при герпетической инфекции состоит в переводе активно реплицирующихся вирусов в состояние латенции, снижении риска передачи инфекции и повышении показателей качества жизни пациентов [1, 6, 10, 208].

К основным группам современных препаратов для лечения герпес-вирусной инфекции относятся ациклические синтетические нуклеозиды (ингибирование ДНК-полимеразы и репликации ДНК вируса) [125, 126, 136, 142, 146], препараты ИФ (прямой противовирусный эффект) [44, 118], тромантадин и другие химические структуры (вирулицидное действие на внеклеточные вирусы, индукция интерферона), фоскарнет (ингибирование ДНК-полимеразы и синтеза ДНК вируса), средства растительного происхождения (специфические ингибиторы вирусной ДНК, индукция ИФ) [75, 121, 129, 133].

Наиболее часто в настоящее время для лечения герпетической инфекции применяются аналоги нуклеозидов (Ацикловир (Зовиракс), Валацикловир (Валтрекс), Пенцикловир (Фамвир), Ганцикловир (Цимевен)) [6, 32, 34, 42, 74].

Механизм действия всех ациклических нуклеозидов состоит в ингибировании ДНК-полимеразы и репликации ДНК вируса [142, 151, 161]. Он основан на том, что при репликации «дочерних» ДНК используются все нуклеозиды, которые содержатся в инфицированной «материнским» вирусом клетке [1, 6, 45, 54, 74]. Если такую клетку наполнить избыточным количеством какого-либо псевдонуклеозида, он будет использоваться при построении «дочерней» вирусной ДНК второго поколения вирусов [1, 6, 92, 173]. В результате «дочерняя» вирусная ДНК будет содержать дефектные по структуре нуклеозиды. Такая структурная особенность веществ в ее составе замедлит или полностью прекратит процесс ее копирования [41, 123, 126]. По этой причине клонирование вирусов прекращается, наблюдается вирусостатический эффект [49, 208].

При создании ациклических нуклеозидов в качестве матрицы чаще всего используют тимидин или гуанин [92, 136, 185]. Первая фаза окислительного фосфорилирования естественных и синтетических нуклеозидов, обязательная для процесса включения в биосинтез, и сборка цепи вирусной ДНК проходят под влиянием не клеточных, а вирусных ферментов (тимидинкиназа и полимераз) [11, 44]. Такой механизм продукции позволяет избежать возможного участия ациклических нуклеозидов в биосинтезе ДНК человеческих клеток [125, 142, 151]. Таким способом достигается высокая специфичность противогерпетического эффекта [28, 31, 34, 74, 75].

Важно отметить, что для достижения эффективности противовирусной терапии ВПГ должен находиться в активном состоянии [208]. После прекращения лечения репликация вируса, как правило, возобновляется [166, 172]. Отсюда следует, что применение таких препаратов возможно по 2 методикам: эпизодическая (5-10 дней) с целью купирования рецидива инфекции и

супрессивная терапия (назначение препарата на месяцы и годы в меньших дозах) [122, 123, 131, 157].

По данным литературы, через 1 год рецидивы инфекции отмечаются у 70% пациентов из группы плацебо и только у 12,5% - из группы принимавших Ацикловир [28, 213]. Последующие исследования выявили максимальную эффективность Ацикловира при его назначении в возможно более ранние сроки от начала проявления герпетической инфекции [57, 95, 197, 214].

Имеются данные, что у 5-7% пациентов, страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией, в процессе лечения развивается резистентность к Ацикловиру [125, 126, 127, 184, 196]. Устойчивость к Ацикловиру формируется в результате мутаций в вирусной тимидинкиназе [111, 126, 154]. На данный момент описаны два типа мутаций. Первый тип приводит к дефициту тимидинкиназы, второй тип - к снижению сродства фермента к Ацикловиру [126]. Штаммы вирусов герпеса, дефицитные по тимидинкиназе, проявляют значительно сниженную вирулентность и вызывают инфекции в основном у людей с иммунодефицитом [138, 170, 181]. Мутации в вирусной ДНК-полимеразе приводят лишь к умеренному снижению чувствительности вирусов герпеса к Ацикловиру [126, 135, 195, 196].

Препараты ИФ оказывают прямой противовирусный эффект [6, 44, 116, 117]. Как правило, они представляют собой человеческий рекомбинантный ИФ-α-2 (Виферон, Генферон, Реаферон, интерферон лейкоцитарный) [6]. Препараты ИФ обладают противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием [6, 195]. Их иммуномодулирующий эффект обусловлен способностью регулировать взаимодействие иммунокомпетентных клеток [54, 62, 65]. Кроме того, препараты ИФ способны стимулировать активность натуральных киллеров [29, 121, 122, 177].

Противовирусный эффект данных препаратов заключается в подавлении синтеза белков вирусной оболочкой и подавлении синтеза вирусной м-РНК [44, 116, 117]. ИФ связываются с клеточными рецепторами, вызывают активацию ферментов протеинкиназы и аденилатсинтазы [20]. В результате протекания



данных процессов значительно изменяется топография мембраны. Изменение мембраны препятствует прикреплению и внедрению вирусов [20, 91, 177]. Таким образом, ИФ обладает ингибиторным эффектом в отношении репликации вирусов [44, 116, 117].

Тромантадин – противовирусный препарат для наружного применения [6, 195]. Он оказывает вирулицидное действие на внеклеточные вирусы, а также стимулирует индукцию ИФ. Вирулицидное действие Тромантадина объясняется ингибированием абсорбции и пенетрации вирусов внутрь клетки. Важным свойством Тромантадина является отсутствие развития резистентности вирусов к препарату [65, 81, 108].

Фоскарнет представляет собой конкурентный ингибитор пирофосфата и обладает широким спектром противовирусной активности, угнетая ДНК–полимеразу герпесвирусов [6]. Он медленно поступает в клетки, почти не подвергается химическим превращениям. Фоскарнет взаимодействует с участком связывания пирофосфата вирусной ДНК-полимеразы и обратимо блокирует отщепление пирофосфата от дезоксинуклеотидтрифосфатов [65, 81, 108].

Вместе с тем необходимо отметить, что этот фосфорсодержащий препарат обладает большей токсичностью, чем Ацикловир, что ограничивает его применение [142, 151]. Кроме того, установлено развитие устойчивости герпесвирусов к данному препарату [126, 196].

Средства растительного происхождения являются специфическими ингибиторами вирусной ДНК [78, 129, 133]. Кроме того, они вызывают индукцию ИФ (Алпизарин, Панавир, Госсипол, Хелепин). Растительные препараты наиболее эффективны при начальных формах заболевания [6, 193, 195].

Отдельное место среди всех современных противовирусных препаратов занимает Триазавирин [50, 82, 102, 115]. Триазавирин – оригинальный препарат синтезированный Институтом органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (научный руководитель – д.м.н. О.Н. Чупахин) [23, 69, 128, 130]. Триазавирин - противовирусный препарат семейства азолоазинов, являющийся синтетическим аналогом пуриновых нуклеозидов (гуанина) [132, 200, 202, 204].

Триазавирин ( $C_5H_7N_6NaO_5S$ ) – натрия 7-метилтио-3-нитро-4-оксо-1,4-дигидро [1,2,4] триазоло[5,1-с] [1,2,4]триазин-1-ид дигидрат.

По агрегатному состоянию он представляет собой мелкокристаллический порошок или гранулы от светло-желтого до светло-коричневого цвета, горького вкуса [82]. Триазавирин растворим в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетоне, плохо растворим в воде, не растворим в хлороформе [102, 115].

Основным механизмом действия Триазавирина является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов [23, 69, 132].

Триазавирин обладает широким спектром противовирусного действия в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов (преимущественно РНК) [128, 130, 163, 200]. Триазавирин применяется в качестве лечебного и профилактического средства при вирусных заболеваниях (грипп, в том числе птичий и свиной грипп, клещевой энцефалит, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, западный и восточный энцефаломиелит) [165, 200, 202, 204].

В настоящее время препарат выпускается на предприятии ООО «Завод Медсинтез», входящий в Некоммерческое партнерство «Уральский фармацевтический кластер» [50]. Полномасштабные доклинические испытания препарата Триазавирин проведены на базе ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ [202]. В результате доклинических испытаний установлено, что Триазавирин относится к классу малотоксичных веществ [202].

На базе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург) проведены полностью I, II, III фазы клинических испытаний Триазавирина [23, 69, 128]. Результаты испытаний показали безопасность препарата [200, 202].

По результатам проведенных доклинических и клинических исследований не выявлено структурных изменений в исследованных органах и системах при применении препарата. По величинам параметров острой токсичности Триазавирин относится к малоопасным соединениям (ГОСТ 12.1.007-76) [23, 69, 128, 202].

Триазавирин не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки и кожу; не проникает через неповрежденную кожу в дозах, опасных для

функционального состояния организма [23, 69, 128, 202]. Также установлено, что Триазавирин не обладает сенсibiliзирующими, аллергенными и иммуноксическими свойствами, не оказывает воздействия на репродуктивную функцию самцов и самок, не обладает мутагенным действием и не является канцерогеном [200, 202]. Триазавирин характеризуется как соединение со слабовыраженными кумулятивными свойствами [69, 128].

Научно доказано, что препарат эффективен при инъекционном и пероральном способах введения [23, 200]. Данных об эффективности Триазавирина в качестве местного противовирусного средства в доступной литературе не обнаружено. Отсюда становится понятной необходимость изучения эффективности применения Триазавирина с целью местной противовирусной терапии при герпетической инфекции [200, 204].

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество препаратов для лечения герпетической инфекции. Все они имеют свои достоинства и недостатки. Актуальной задачей современной медицинской науки является поиск новых противовирусных средств [51, 57, 72, 92, 94].

В последние годы появляется все больше данных о необходимости местной терапии герпетической инфекции [58, 97, 195]. Отечественными и зарубежными авторами установлен ряд особенностей патогенеза вируса, подтверждающих необходимость местной терапии [49, 58]. Во-первых, собственно в эпителиальных клетках происходит полный цикл репродукции ВПГ и выход полноценных вирионов [36, 41, 65]. Во-вторых, наряду с общим иммуносупрессивным действием ВПГ вызывает подавление и местных факторов защиты слизистой оболочки и кожи в очаге поражения [31, 45, 168, 180]. В-третьих, в ряде работ при электронной микроскопии гистологических препаратов кожи были получены данные о наличии возбудителя в виде провируса в местах традиционных клинических проявлений даже в период ремиссии заболевания [144, 145, 188]. Данные факты подтверждают необходимость местной противовирусной терапии [49, 58].

Авторы отмечают, что местное противовирусное лечение эффективно, но оправдано только в случае его проведения в ранних фазах обострения [58, 203]. Напротив, при необоснованном назначении лишь местного лечения у пациентов развиваются более тяжелые формы клинических проявлений герпетической инфекции, сокращается межрецидивный период [11, 58].

С целью местного лечения проявлений герпетической инфекции также используются перечисленные выше группы фармакологических препаратов [125, 138, 142, 146]. На первое место в данном случае выходят противовирусные и иммуностропные средства в виде мазей и гелей [31, 33, 34]. В настоящее время наиболее популярны препараты, относящиеся к группе ациклических нуклеозидов (мазь Ацикловир и ее аналоги) [74, 106, 107, 185, 192]. Вместе с этим они имеют ряд существенных недостатков, отмеченных ранее [76, 146, 161]. Наличие проблем, связанных с применением уже существующих препаратов, диктует необходимость и актуальность поиска новых местных противовирусных средств [12, 14, 42, 43, 69].

Ключевой проблемой, возникающей при применении местных лекарственных средств, является эффективная доставка действующего агента к патологическому очагу [58, 90, 93]. Для повышения лечебного воздействия местных препаратов используют проводники лекарственных средств (димексид, коллагеназа, гиалуронидаза и др.) [9, 17, 38, 61, 71]. Важно отметить, что в доступной литературе не было обнаружено информации о применении проводников лекарственных средств при местном лечении герпетической инфекции, что диктует необходимость тщательного подбора проводника и изучения эффективности разрабатываемой фармакологической композиции [17, 71, 93].

Среди препаратов отмеченной группы наиболее длительным опытом применения характеризуется диметилсульфоксид (димексид) (ДМСО) [33, 71]. В качестве лекарственного средства очищенный ДМСО применяется в составе мазей для увеличения трансдермального переноса действующих веществ, поскольку за несколько секунд проникает через кожу и переносит другие

молекулы. Он обладает выраженными кислотными свойствами, способностью образовывать соли, растворять органические и неорганические соединения [33, 71]. Растворяя медикаменты, он не снижает фармакологические эффекты лекарственных препаратов (анестетики, антибиотики, витамины, гепарин). Вместе с этим к недостаткам, ограничивающим применения ДМСО, относятся низкая химическая стабильность, возникающая отсюда сложность хранения, резкий неприятный запах, растекаемость, быстрая вымываемость из очага воздействия, трудоемкость применения, а также высокий риск развития аллергических реакций [71].

Тизоль - отечественный гелевый препарат для местного применения, выпускаемый предприятием ООО «ОЛИМП» (г. Екатеринбург), относящийся к группе проводников лекарственных средств [33, 38, 43, 61]. Гелевая структура препарата обеспечивает его проводимость через кожу, слизистые оболочки и другие биологические ткани на глубину до 8 см [38]. Тизоль хорошо сочетается с лекарственными веществами, доставляет в патологический очаг внесенное в него вещество, не разрушая его, а полностью высвобождая в неизменном виде [61]. Он обладает противовоспалительным, дегидратирующим, протекторным, противоотечным, местным анальгезирующим, увлажняющим, противозудным действием, ускоряет репаративные процессы в коже, обладает стерильностью и микробиологической чистотой [38, 41]. Кроме того, он обеспечивает стерильность лекарственных композиций, значительно увеличивает сроки хранения лекарственных препаратов экстенпорального изготовления (до 0,5 - 1 года); уменьшает расход перевязочных материалов [87]. Тизоль безопасен, экономичен, удобен в применении. Он не разрушается при воздействии ультразвука, что делает возможным его сочетанное использование с физиотерапевтическим фактором [38, 43, 61].

Наиболее современной разработкой среди проводников лекарственных средств является отечественный препарат Силативит [14, 174]. Он характеризуется как средство для местного применения, обладающее противовоспалительной, регенерирующей и транскутанной активностью [77, 86,

88]. К достоинствам Силативита могут быть отнесены экономичность и простота в получении, отсутствие токсичности, неспособность кумулироваться в организме, отсутствие местных и системных аллергических реакций [110, 114]. Эссенциальный микроэлемент кремний, содержащийся в его составе, стимулирует пролиферативно-репаративные процессы в тканях [112, 113, 199]. Силативит обладает транскутанной и трансмукозной активностью, благоприятно влияет на процессы эпителизации, проявляет ранозаживляющее и противовоспалительное действие, не подвергается микробной контаминации, совместим с антимикробными и другими действующими веществами [110, 114].

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество разнообразных по физическим и химическим свойствам проводников лекарственных средств [33]. Подбор оптимального из них в данной клинической ситуации позволяет максимально повысить эффективность введения и лечебного воздействия активного компонента лекарственной композиции, в том числе и противовирусного ингредиента [33, 110, 191].

Отдельное место среди методов местного лечения герпетической инфекции занимают физиотерапевтические методы [124, 141]. К ним относятся различные виды фототерапии (вирусопатический эффект и активация местного иммунитета) [22, 141, 164, 182, 183], озонотерапия (активация местного иммунитета и опосредованный противовирусный эффект), ультразвуковое воздействие [143] и акупунктура [124].

В настоящее время в литературе имеются данные о результатах применения лазерного излучения для местного лечения герпетической инфекции [187, 190, 198]. Важно отметить, что ранее с этой целью, как правило, использовалось низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) (АЛТ «Матрикс-стоматолог», «Орион-8»). Механизм терапевтического действия НИЛИ связан со стимуляцией собственных факторов противовирусной защиты и местного иммунитета [150, 155, 171, 187, 201]. Условно НИЛИ оказывает свое терапевтическое воздействие биофизическим, физическим и биохимическим путем, а также путем молекулярно-структурных изменений клеточных мембран [150, 155, 171]. В

результате воздействия НИЛИ в тканях организма наблюдаются разнообразные биологические эффекты, проявляющиеся на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях [190]. Они обуславливают противоотечное, противовоспалительное, анальгезирующее, десенсибилизирующее, гипохолестеринемическое, бактерицидное, бактериостатическое, иммуномодулирующее действие [150, 155, 201].

Другим направлением использования лазерного излучения в комплексной терапии герпетической инфекции является применение высокоинтенсивных диодных лазеров (SiroLaser/Sirona) [169, 171, 190].

На основании патогенеза герпетической инфекции и механизма действия высокоинтенсивного лазерного излучения (ВИЛИ) можно сделать предположение о процессах абляции и коагуляции, происходящих в облучаемых тканях и приводящих к противовирусному эффекту [141, 156, 164, 169, 171]. Проникая в ткани, ВИЛИ быстро поглощается ее поверхностными слоями, разогревая их. Температурные параметры абляции достигают свыше 100°C [141]. Данное явление приводит к испарению воды и, следовательно, удалению эпителиальных тканей [190].

В более глубоких слоях кожи лазерная энергия, преобразуясь в тепловую, производит ряд последовательных эффектов. При температуре 80-100°C происходит коагуляционный некроз, при 60-80°C — денатурация экстрацеллюлярных белков, при 45-60°C — сублетальное повреждение [141, 164, 169, 171]. Коагуляция подразумевает деградацию внутримолекулярных связей и денатурацию коллагена, во время которой трехмерная коллагеновая спираль раскручивается [141, 164]. Термическое повреждение вызывает воспалительный ответ и высвобождение медиаторов воспаления, в свою очередь стимулирующих активность фибробластов, вследствие чего усиливаются синтез коллагена и пролиферация кератиноцитов, а значит, и процессы тканевой регенерации [49].

К достоинствам лазерного воздействия могут быть отнесены отсутствие непосредственного контакта с областью воздействия и, следовательно, отсутствие риска распространения внутрибольничной инфекции; четкий контроль глубины

удаления тканей (в зависимости от выбранного режима и длительности воздействия глубина абляции составляет 0,5-3 мм); короткие сроки и безрубцовое заживление патологических элементов после процедуры [169, 171].

Кроме того, ВИЛИ также обладает косвенным биостимулирующим действием, повышает микроциркуляцию, формирование коллагена и фибробластную активность [49].

#### Резюме

Анализ данных литературы, касающихся современных представлений об этиологии, патогенезе и современных методах лечения герпетической инфекции, показал наличие большого количества открытых вопросов, непосредственно касающихся данной проблемы [49, 58, 174, 195]. Ученые, занимающиеся герпетическими инфекциями, не имеют общего мнения относительно способов лечения данных заболеваний. Единым является лишь мнение о необходимости комплексного лечения [63]. На данный момент местные медикаментозные препараты для лечения герпетической инфекции не всегда эффективны [86, 146, 161]. Таким образом, поиск и разработка новых противовирусных средств, а также оптимизация алгоритма комплексного лечения герпетической инфекции по-прежнему, являются актуальными задачами современной медицинской науки [4, 12, 14, 17, 41].



## Глава 2.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Программа исследования

Изготовление новой фармакологической композиции производилось в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (академик, д.х.н. Чупахин О.Н., д.х.н. Хонина Т.Г., аспирант Тосова И.Н.) в соответствии с соглашением о сотрудничестве с Уральской государственной медицинской академией от 17 марта 2006 г. Затем композиция была передана для исследования на кафедру пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., доцент Мандра Ю.В.).

Основой новой фармакологической композиции являлся кремнийорганический глицерогидрогель состава  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ . Данный гель проявляет высокую транскутанную и противоотечную активность, оказывает ранозаживляющее и эпителизирующее действие. Он не токсичен (патент РФ № 2255939, МПК А61К 47/30, 2005 год).

На основе данного геля был предложен состав, характеризующийся следующим соотношением компонентов, масс. %:

- Триазавирин - 1,5 ÷ 2,0;
- облепиховое масло - 1,5 ÷ 2,0;
- кремнийорганический глицерогидрогель - остальное.

Экспериментальное исследование новой фармакологической композиции было проведено с целью изучения ее общего и местного воздействия, оценки безопасности ее применения и установления биологического эффекта, вызываемого ею в живых системах. Эксперимент на лабораторных животных был реализован на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России под руководством д.м.н., проф. Ларионова Л.П. Дизайн экспериментального исследования разработан совместно с д.м.н., проф. Мальчиковым И.А.

Для реализации поставленных задач был проведен ряд экспериментов на лабораторных животных. Эксперимент проводился в два этапа. На первом этапе исследовали общее действие новой фармакологической композиции. После этого переходили ко второму этапу, состоявшему в изучении местного воздействия нового препарата. Для изучения общего действия препарата проводили ряд опытов, позволяющих оценить общетоксический, алергизирующий и противоотечный эффект; для изучения местного воздействия моделировали патологические элементы на СОР животных путем нанесения термической травмы.

Для проведения экспериментального исследования местного воздействия новой фармакологической композиции по ряду причин нами была выбрана методика нанесения термической травмы лабораторным животным и отвергнуты методики вирусологического эксперимента как *in vivo*, так и *in vitro*. Во-первых, патологические элементы, формирующиеся в результате ожога СОР (пузыри, эрозии), морфологически схожи с патологическими элементами при простом герпесе губ. Указанная патоморфологическая особенность делает возможным изучение противовоспалительного и ранозаживляющего действия новой фармакологической композиции после нанесения термической травмы. Во-вторых, данная методика воссоздания искомых патологических элементов путем термической травмы обусловлена сложностью их получения при вирусном воспалении *in vivo*. После заражения лабораторных животных герпес-вирусами формирование патологических элементов происходит неконтролируемым образом в непредсказуемые сроки. Кроме того, моделирование вирусного воспаления *in vivo* требует особых условий работы и высоких материальных затрат. В-третьих, целесообразность разработки модели вирусного воспаления *in vitro* была сомнительной, так как ряд авторов отмечают противовирусную активность активного компонента Триазавирин лишь в живых системах и ее отсутствие вне организма.

Таким образом, анализ доступной литературы позволил сделать заключение о том, что одной из наиболее адекватных моделей эксперимента для решения

задач настоящего исследования является рана, возникающая в результате термической травмы. Ее заживление представляет собой комплекс интерактивных процессов воспаления и последующей репарации с участием клеточных и гуморальных механизмов.

В соответствии с целью экспериментального исследования местного действия новой фармакологической композиции все животные были подразделены на 3 группы: исследуемая группа №1, исследуемая группа №2 и контрольная группа. Лабораторным животным исследуемой группы №1 и №2 наносили травму слизистой оболочки нижней губы, затем их оставляли для наблюдения. В исследуемой группе №1 сразу после травмы ежедневно проводили аппликации 1 г новой фармакологической композиции, в исследуемой группе №2 – нанесения препаратов не осуществляли. Лабораторных животных контрольной группы оставляли для наблюдения, не нанося травмы и не производя аппликации новой фармакологической композиции.

Для изучения клинической эффективности новой фармакологической композиции было проведено одноцентровое рандомизированное клинико-лабораторное открытое контролируемое исследование. Для проведения настоящего исследования были набраны пациенты с диагнозом «Простой герпес губ» (B00.11, МКБ-10, 1997).

Критериями включения пациентов в исследование были:

- данные анамнеза настоящего заболевания (частота появления герпетических высыпаний на красной кайме губ свыше 2 раз в год);
- наличие клинических проявлений герпетической инфекции;
- наличие достоверных критериев постановки диагноза по данным дополнительных методов исследования (положительный результат иммунолюминесцентного исследования методом РИФ);
- информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- данные анамнеза настоящего заболевания (частота появления герпетических высыпаний на красной кайме губ менее 2 раз в год);

- отсутствие выраженных клинических проявлений герпетической инфекции, позволяющих поставить диагноз;
- отсутствие достоверных критериев для постановки диагноза по данным дополнительных методов исследования (отрицательный результат иммунолиминесцентного исследования методом РИФ);
- наличие острых и обострение хронических инфекционных заболеваний;
- присоединение бактериальной инфекции;
- наличие соматической патологии в стадии декомпенсации;
- несоблюдение протокола исследования, отказ больного от проведения исследования.

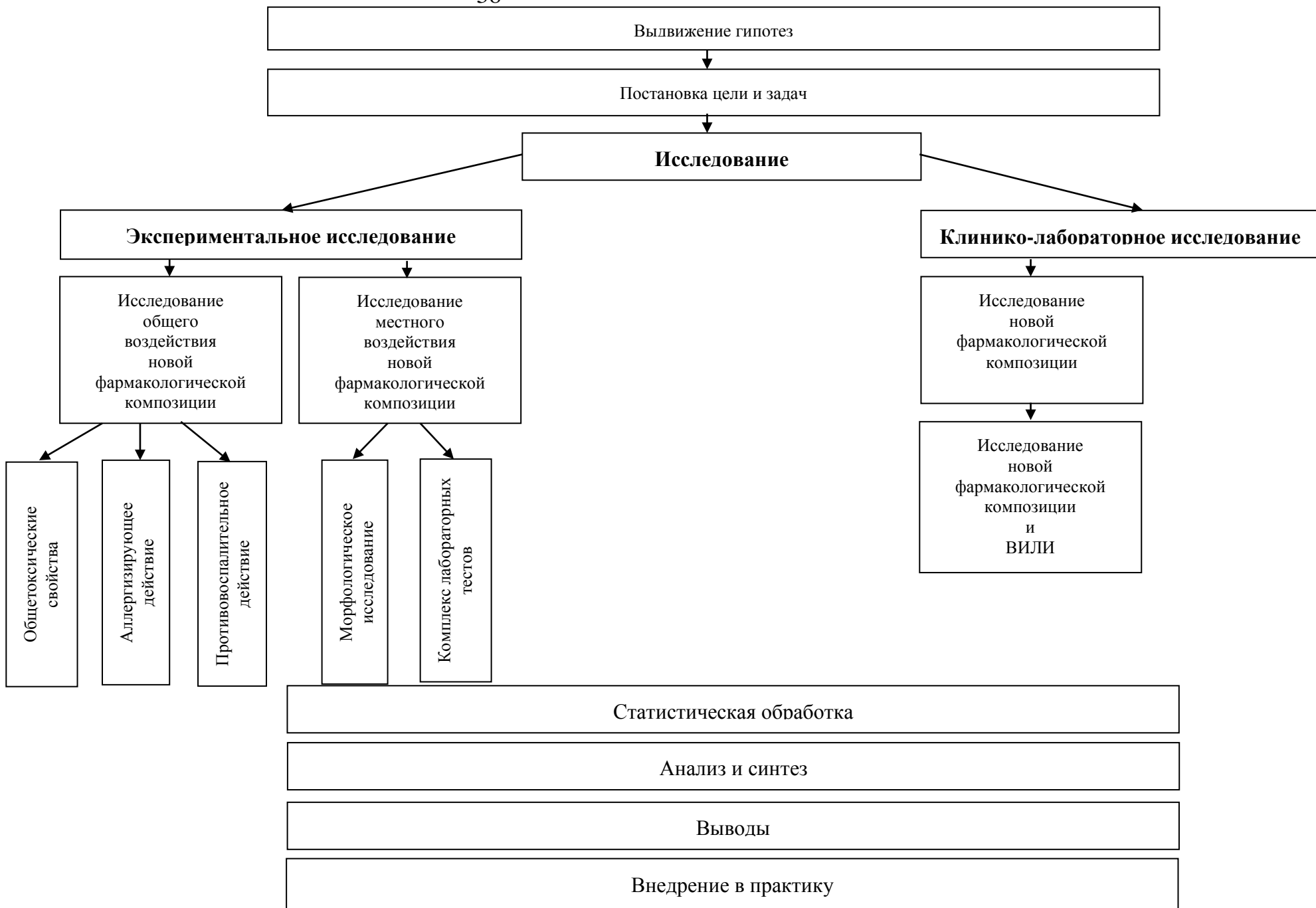
Затем пациенты, соответствовавшие критериям включения в исследование, были рандомизированы на две группы: исследуемая группа и группа сравнения. После этого совместно с врачом дерматовенерологом высшей категории ГБУЗ СО СОКВД Сарафановой Е.А. пациентам всех групп было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. Больным было назначено комплексное лечение простого герпеса губ, включавшее системные противовирусные препараты, иммуномодуляторы, общеукрепляющие средства, витамины и местные противовирусные препараты. В исследуемой группе в качестве местного противовирусного средства была использована новая фармакологическая композиция; в группе сравнения – традиционный противовирусный препарат мазь Ацикловир 5%. Сравнение эффективности исследуемых препаратов проводилось по результатам клинических и лабораторных методов обследования больных.

В процессе изучения данной темы в доступной литературе не было обнаружено достаточного количества информации, касающейся показаний к лечению простого герпеса губ с помощью ВИЛИ, точных режимов его дозирования данного физиотерапевтического фактора, эффективности проведенного лечения и дальнейшего прогноза. Отсюда закономерно следует, что способ и эффективность применения ВИЛИ для местного лечения простого герпеса губ требует изучения.

Для исследования эффективности ВИЛИ в схеме комплексного лечения простого герпеса губ дополнительно были набраны две группы пациентов, не имевших отличий от пациентов исследуемой группы и группы сравнения по клинико-лабораторным показателям: группа лазерного воздействия и группа плацебо. Этим пациентам также было проведено комплексное обследование и назначено комплексное лечение по схеме исследуемой группы (использование новой фармакологической композиции в качестве местного противовирусного препарата). Кроме этого, пациентам группы лазерного воздействия в схему комплексного лечения дополнительно была включена обработка патологических элементов с помощью ВИЛИ. Для оценки получаемых в процессе исследования результатов остальным пациентам группы плацебо проводилась обработка патологических элементов пилотным лучом аппарата для лазеротерапии, не оказывающим лечебного воздействия.

Для исследования эффективности включения ВИЛИ в схему комплексного лечения простого герпеса губ был использован аппарат SiroLaser (Sirona). Обработка патологических элементов проводилась при следующих характеристиках воздействия: мощность - 2-4 Вт, длина волны -  $970 \pm 15$  нм, частота импульсов - 1-10 кГц, толщина световода - 320-400 мкм. Режим работы - импульсно-периодический, способ воздействия - бесконтактный. Обработка герпетических высыпаний проводилась однократно. Время обработки каждого патологического элемента составляла 20 секунд.

На всех этапах исследования статистическая значимость промежуточных и конечных результатов, достоверность выдвинутых гипотез тестировалась методами параметрической и непараметрической статистики. Результаты исследования сформулированы в выводах и послужили основой для практических рекомендаций.



## 2.2. Материалы экспериментального исследования

Для осуществления первого и второго разделов эксперимента по исследованию общего и местного воздействия новой фармакологической композиции было использовано 170 белых крыс популяции линии «Wistar» массой 230 - 430 г в возрасте 4-6 месяцев, 60 белых мышей массой 23-25 г, 5 морских свинок массой 320 - 350 г, 10 кроликов породы «Шиншилла» массой 2550-2650 г (Табл.1).

Таблица 1

Животные, использованные для экспериментального исследования

№	Раздел работы		Объект исследования			
			Мыши	Крысы	Морские свинки	Кролики
1.	Общетоксическое действие	Острая токсичность	40	20	-	-
		Субхроническая и хроническая токсичность	-	40	-	-
		Оценка показателей гексеналового сна	-	20	-	-
2.	Аллергизирующее действие	Метод накожных аппликаций	-	10	-	-
		Конъюнктивальная проба	-	-	-	5
		Реакция общей анафилаксии	-	-	5	-
		Местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки	-	-	-	5
		Кожно-резорбтивное действие	-	10	-	-
3.	Противовоспалительное действие	Противоотечное действие	-	20	-	-
		Анальгетическая активность	20	-	-	-
Местное действие						
4.	На моделях		-	50	-	-
Итого			60	170	5	10

На протяжении всего эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария, предусмотренных «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения». Для эксперимента отбирали здоровых животных, прошедших 2-недельную адаптацию к условиям вивария.

Болезненные манипуляции животным выполняли в условиях контролируемого рауш-наркоза. Затем животных оставляли для наблюдения и изучения анализируемых показателей.

### **2.3. Объем клинических наблюдений**

Клиническое обследование и лечение пациентов с простым герпесом губ проведено на базе терапевтического отделения №2 Стоматологической поликлиники ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России (гл. врач – к.м.н., доцент Т.Н. Стати). Клиническое исследование одобрено Локальным этическим комитетом УГМА (протокол №3 от 16.03.2012 г.), Комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Протокол №72 от 23.06.2010 г.).

Клиническая характеристика больных и эффективность проведенного комплексного лечения изучены на примере совокупной выборки в количестве 147 пациентов, обратившихся за стоматологической помощью в период с сентября 2011 по сентябрь 2013 года. У данных пациентов был проведен комплекс диагностических мероприятий и поставлен окончательный диагноз:

- 1) в соответствии с МКБ-10 (1997 г.) – простой герпес губ (B00.11);
- 2) в соответствии с классификацией по типу вируса - вирус простого герпеса I типа (ВПГ I), Herpes simplex virus I (HSV1);
- 3) в соответствии с клинической классификацией инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 1991):



а) в зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме – длительная персистенция вируса простого герпеса в организме (хроническая форма);

б) с учетом механизма заражения – приобретенная герпетическая инфекция (вторичная, рецидивирующая);

в) в зависимости от клиники и локализации патологического процесса – типичные формы;

4) в соответствии с клинической классификацией (Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н., Орехова Л.Ю., 2002) – хронический рецидивирующий герпес (хронический рецидивирующий герпетический стоматит, *herpes chronicus recidivans*).

Для исследования клинической эффективности новой фармакологической композиции 107 пациентов были рандомизированы на две группы: исследуемая группа и группа сравнения. Исследуемая группа была представлена 53 пациентами (34 женщины и 19 мужчин в возрасте от 25 до 44 лет). Группа сравнения составила 54 пациента (35 женщин и 19 мужчин в возрасте от 25 до 44 лет).

После этого для исследования эффективности ВИЛИ в схеме комплексного лечения простого герпеса губ дополнительно была набрана группа пациентов в количестве 40 человек. Из них 20 пациентов составили группу лазерного воздействия, остальные 20 пациентов - группу плацебо.

Комплексное обследование и лечение всех пациентов проводилось в соответствии с программой исследования, описанной выше.

#### **2.4. Методы исследования общего воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных**

##### **Методы оценки общетоксических свойств**

Для выполнения поставленных задач был проведен ряд исследований согласно Методическим рекомендациям НЦ ЭГКЛС Минздрава России: «Правила

доклинической оценки безопасности фармакологических веществ» (1985), «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств» (Колла В.Э., Сыропятов Б.Я., 1998), «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2005).

Учитывая малую токсичность изучаемых препаратов, при изучении общего действия их вводили в максимально допустимых объемах. Густые формы смешивали с водой для внутрибрюшной инъекции в соотношении 1:1. В желудок препараты вводили при помощи эластического зонда.

При определении накожного действия все изучаемые вещества наносили на участок кожи с выстриженной шерстью размером 4x4 см для крыс, 7x8 см для кроликов. Стрижку шерсти производили каждые 7 дней. Новую фармакологическую композицию в количестве 50 мг наносили на подготовленный участок кожи один раз в сутки в одно и то же время стеклянной палочкой, растирали тонким слоем. После нанесения на кожу исследуемого вещества животных фиксировали для предупреждения слизывания препарата на 4 часа и вели наблюдение по общепринятой схеме. Эвтаназию проводили под эфирным рауш-наркозом.

### **Острая токсичность**

Эксперимент проведен на 40 белых мышах (масса – 23-25 г) и 20 белых крысах популяции линии «Wistar» (масса - 230-430 г). Для постановки эксперимента в исследуемой группе готовили 50%-ый раствор новой фармакологической композиции. Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду. В обеих группах изучаемый препарат вводили однократно внутрибрюшинно, внутрижелудочно. Наблюдение осуществляли в течение 2 недель. Критериями оценки острой токсичности были: поведение животных, активность, наличие седации, одышка, частота сокращения брюшных мышц при дыхании, степень реакции на внешние раздражители. Результаты, полученные в исследуемой группе, оценивали после сопоставления с результатами контрольной группы животных.

### **Субхроническая и хроническая токсичность**

Эксперимент проведен на 40 белых крысах популяции линии «Wistar». Перед проведением эксперимента все крысы были взвешены и размечены. Часть животных была оставлена для контроля и не подвергалась каким-либо воздействиям. Затем после двухнедельной адаптации животных к условиям вивария было проведено наблюдение за их поведением в тесте «Открытое поле». После этого новую фармакологическую композицию наносили ежедневно в течение 15 и 30 дней при различных путях введения (внутрижелудочно и местно), осуществляли повторные наблюдения в «открытом поле». Критериями оценки субхронической токсичности были общее состояние животных, прирост массы тела, количество пересеченных квадратов в «открытом поле», число вставаний на задние лапы, обследований нор, груминг («умывание»).

#### **Изучение кумулятивных свойств**

Критерием оценки кумулятивных свойств композиций является коэффициент кумуляции. Коэффициент кумуляции равен отношению суммарной среднесмертельной дозы вещества при многократном введении к смертельной дозе вещества при однократном введении. Учитывая сложность определения LD50 композиций из-за их малой токсичности (LD50 не определяется), в эксперименте был использован максимально возможный вводимый объем. При пероральном введении эта доза составляла 20 г/кг, при накожном применении - 36 г/кг. После введения препарата в отмеченных дозах производился подсчет коэффициента кумуляции и оценка результата.

#### **Оценка показателей гексеналового сна**

В эксперименте было сформировано 2 группы крыс по 10 особей в каждой. Крысам исследуемой группы в течение 30 дней вводили внутрижелудочно 50%-ый раствор фармакологической композиции в дозе 1/10 от максимально вводимой в желудок; крысам контрольной группы предварительно внутрижелудочно вводили дистиллированную воду. На фоне указанных жидкостей внутрибрюшинно вводили 10%-ый раствор гексенала в дозе 80 мг/кг массы тела животного. Критериями оценки влияния новой фармакологической композиции

на организм животных были такие показатели гексеналового сна, как скорость наступления сна и его продолжительность. Оценку результатов производили путем сопоставления данных исследуемой и контрольной групп.

### **Методы оценки аллергизирующего действия**

#### **Метод накожных аппликаций**

В данном разделе эксперимента было использовано 10 крыс (самки). Для изучения аллергизирующего действия была проведена эпикутанная сенсibilизация лабораторных животных путем нанесения на подготовленные участки кожи изучаемой композиции 1 раз в день в дозе 100 мг, 5 раз в неделю в течение 20 суток. Первое тестирование проводили через 24 часа после десяти аппликаций, второе - через 24 часа после 20 аппликаций. Особое внимание уделяли состоянию кожи на месте нанесения испытуемых веществ. В качестве критерия оценки полученных результатов была использована пятибалльная система (Алексеева О.Г., Дуева Л.А., 1978; Алексеева О.Г., Петкевич А.И., 1972).

#### **Конъюнктивальная проба**

Эксперимент проводили на 5 кроликах. На подготовленный участок кожи ежедневно в течение 20 дней наносили испытуемый препарат в дозе 10 мг. Через 24 часа после двадцатой аппликации всем животным проводили конъюнктивальную пробу. Для этого под верхнее веко правого глаза вводили по одной капле препарата, смешанного с дистиллированной водой в соотношении 1:10. Левый глаз служил контролем, под его верхнее веко вводили каплю дистиллированной воды. Результаты оценивали через 15 минут, 24 и 48 часов. Критериями положительной конъюнктивальной пробы были развитие помутнения роговицы, острое воспаление слизистой оболочки (рис.1).



Рис.1. Методика проведения конъюнктивальной пробы на кроликах

### **Реакция общей анафилаксии (анафилактический шок)**

Эксперимент проведен на 5 морских свинок. Все животные были сенсibilизированы путем трехкратного введения препаратов с интервалом через 1 сутки: в первый день - подкожно, на 3 и 5 дни - внутримышечно из расчета 1 г/кг массы тела животного. Разрешающую инъекцию вводили внутрисердечно на 14-е сутки после сенсibilизирующей инъекции. Критерием оценки был показатель реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). РСЛЛ считалась положительной, если ее показатели превышали контроль на 10% и более.

### **Местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки**

Эксперимент проводили на 5 кроликах. На подготовленный участок кожи сперва однократно наносили 200 мг/см<sup>2</sup> испытуемого препарата, затем оценивали возможное местное раздражающее действие. Этим животным за веко правого глаза и на СОР закладывали композицию. Затем животных помещали в индивидуальные домики, исследование проводили в течение 20 дней. Оценку результатов проводили через 15, 60, 120 минут, через 4, 5 и 20 часов после нанесения препаратов. Критериями оценки местного раздражающего действия была его степень, определенная в соответствии с 11 классами (от 0 – отсутствие действия; до 10 – некроз, вызванный раствором вещества).

### **Кожно-резорбтивное действие**

Учитывая высокую трансмукозную и транскутанную способность основы новой фармакологической композиции, важной задачей эксперимента было определение возможности его отрицательного действия на внутренние органы лабораторных животных. Исследование проводили на 10 крысах. Хвосты крыс смазывали новой фармакологической композицией в дозе 200 мг, после чего животные в течение 5 часов находились в фиксированном в «домиках» состоянии. Перед началом эксперимента и через 5 часов регистрировали ориентировочно-исследовательские реакции животных в «открытом поле». Критериями оценки кожно-резорбтивного действия были количество горизонтальных и вертикальных перемещений, обследования «нор», процессов «чистки», актов диуреза и дефекации.

## **Методы оценки противовоспалительного действия**

### **Противоотечное действие**

Для оценки противоотечного действия было использовано 20 крыс. Местное нарушение проницаемости сосудистой стенки и развитие отека вызывали субплантарным введением в правую заднюю лапу 0,1 мл раствора формалина (Дейл М.М., Форман Дж.К., 1998). В левую лапу, служившую контролем, субплантарно вводили 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Критерием оценки была величина отека, которую измеряли через 1, 2, 3 и 4 часа после инъекции. Отечность вычисляли по формуле:

$(П-Л) \times 100\%$ , где П - объем правой лапы, в которую ввели раствор формалина; Л - объем левой контрольной лапы.

За один час до инъекции перед первым измерением объема в правую лапу при оценке местного (10 крыс) и левую лапу при оценке резорбтивного действия (10 крыс) втирали по 100 мг тестируемой композиции соответственно. Для предупреждения «слизывания» препаратов после аппликации лапы покрывали лейкопластырем.

### **Анальгетическая активность**

Эксперимент выполнен на 20 белых мышах с использованием горячей площадки (Janssen A., 1963), усовершенствованной на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России д.м.н., проф. Ларионовым Л.П. Горячая площадка была ограничена цилиндром. Температура площадки составляла 55-56°C. Местную воспалительную реакцию вызывали субплантарным введением 0,1 мл 2% раствора формалина в правую заднюю лапу. Порог болевой чувствительности определяли перед введением, а затем через 2 и 4 часа после инъекции раствора формалина.

За один час до его введения втирали тестируемую фармакологическую композицию по 40 мг на все лапы плантарно. Критерием оценки анальгетической активности было время, прошедшее с момента помещения мыши на горячую площадку до момента «облизывания» лапок или «выпрыгивания» из цилиндра.

## 2.5. Методы исследования местного воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных

Исследование было осуществлено на 50 белых крысах популяции линии Wistar. Для изучения местного воздействия новой фармакологической композиции моделировали патологические элементы на СОР лабораторных животных. Моделирование патологических элементов (пузырьки, эрозии, корочки) производилось путем нанесения термической травмы. Термическую травму наносили путем касания металлическим шпателем слизистой оболочки нижней губы при температуре 98-100°C в течение 10 сек. (рис.2). Болезненные манипуляции с животным выполняли в условиях контролируемого рауш-наркоза.



Рис.2. Методика нанесения термической травмы слизистой оболочки нижней губы лабораторных животных

В соответствии с программой экспериментального исследования местного действия новой фармакологической композиции все животные были подразделены на 3 группы: исследуемая группа №1, исследуемая группа №2 и контрольная группа. Лабораторным животным исследуемых групп №1 и №2 наносили травму слизистой оболочки нижней губы, затем их оставляли для наблюдения. В исследуемой группе №1 сразу после травмы ежедневно проводили аппликации 1 г новой фармакологической композиции, в исследуемой группе №2 нанесения препаратов не осуществляли. Лабораторных животных контрольной группы оставляли для наблюдения, не нанося травмы и не производя аппликации новой фармакологической композиции.

Контрольными точками для оценки полученных результатов были выбраны 1, 5, 7 и 14 сутки наблюдения.

### **Морфологическое исследование**

Для оценки воспалительных и репаративных процессов в тканях использовали морфологическое исследование. Для этого через 5, 7, 10, 14 дней после начала эксперимента у животных проводили резекцию нижней челюсти, ткани фиксировали 10%-ым раствором формалина. Проводили парафиновую заливку, срез тканей толщиной 3-5 мкм, окраску препаратов гематоксилин-эозином с целью изучения структуры тканей и окраску по Ван Гизону и Вейгерту с целью изучения структуры соединительной ткани и волокон. Затем полученные препараты изучали под 200- и 400-кратным увеличением.

Морфологическое исследование полученных образцов было проведено на базе ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН под руководством к.м.н., ведущего научного сотрудника лаборатории морфологии и биохимии Медведевой С.Ю.

### **Гематологический и биохимический анализы**

Для исследования системных реакций организма животных использован комплекс лабораторных тестов. В комплекс лабораторных тестов входил общеклинический анализ крови и биохимический анализ сыворотки крови. Кровь, полученную от животных, собирали в пробирку с антикоагулянтом для клинического анализа крови и в пробирку с активатором свертывания для биохимических исследований. Данные анализы проводили до начала исследования, через 5, 7 и 14 дней.

Общеклинический анализ крови (анализатор МЕК 640) включал подсчет лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), тромбоцитов (PLT), определение гемоглобина (HGB) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Исследование выполняли в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем прибора. Биохимический анализ сыворотки крови включал определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспарагинаминотрансферазы (АСТ). Активность ферментов определяли унифицированными кинетическими методами. Уровень альбумина определяли в реакции с бромкрезоловым зеленым, мочевины – уреазным фенол/гипохлоритным методом. Исследования были



выполнены с использованием реагентов Bioson (Германия), учет реакций проведен на биохимическом полуавтоматическом фотометре ROKI (Россия). Исследование проводилось в отделе общей патологии ЦНИЛ УГМУ (главный научный сотрудник – д.м.н., профессор В.В. Базарный).

## **2.6. Клинические методы обследования пациентов**

Всем пациентам указанных групп было проведено комплексное стоматологическое обследование.

Клиническое обследование пациентов начинали с анализа жалоб. К наиболее часто встречающимся жалобам пациентов могут быть отнесены зуд, жжение, боль, появление пузырьков, эрозий, корочек на красной кайме губ; пузырьков и эрозий – на СОР, деснах. После этого устанавливали связь жалоб с провоцирующими факторами: переохлаждение, стресс, перегревание, инсоляция, травмы, медицинские вмешательства, косметологические процедуры, фаза менструального цикла, прием каких-либо препаратов и др. Затем уточняли наличие общих жалоб: недомогание, субфебрильная температура, нарушение аппетита.

При сборе анамнеза обращали внимание частоту возникновения рецидивов заболевания, провоцирующие факторы, «излюбленную» локализацию герпетических высыпаний, используемые способы лечения и их эффективность. Выясняли наличие сопутствующей соматической патологии, нахождение пациентов на диспансерном наблюдении, подверженность профессиональным вредностям, уровень гигиенического просвещения и мотивации пациента.

Общий осмотр проводили по общепринятой схеме. Особое внимание уделяли исследованию региональных лимфатических узлов. Осматривали кожу лица и красную кайму губ, определяли наличие первичных и вторичных патологических элементов (пузырьки, эрозии, корочки).

Внутриротовое обследование проводили согласно традиционному алгоритму. Внимательно осматривали СОР, определяли наличие гиперемии, отека, патологических элементов. Оценивали их взаимосвязь с гигиеническим

состоянием полости рта, наличием дефектов зубного ряда, состоянием пломб, зубных протезов.

Пародонтологическое обследование начинали с осмотра, включавшего оценку цвета десны, ее контуров, плотности прилегания к тканям зуба, состояния межзубных сосочков и маргинальной десны. С помощью градуированного пуговчатого пародонтального зонда исследовали глубину пародонтальных карманов, рецессию десны, наличие кровоточивости, над- и поддесневого зубного камня.

### **Индексная оценка стоматологического статуса пациентов**

После этого с целью получения объективных данных о состоянии полости рта пациентов была оценена интенсивность кариеса зубов, использованы традиционные гигиенические и пародонтальные индексы.

Для оценки интенсивности поражения кариесом зубов был использован индекс КПУ (з). Для его подсчета у каждого пациента определяли количество зубов, пораженных кариесом (К), пломбированных (П) и удаленных (У). После этого полученные при подсчете числа суммировали.

Для интерпретации полученных значений использовали критерии ВОЗ, установленные для ключевой возрастной группы 35-44-летних пациентов:

- 0,2-1,5 - очень низкий;
- 1,6-6,2 – низкий;
- 6,3-12,7 – средний;
- 12,8-16,2 – высокий;
- 16,3 и выше – очень высокий.

Для оценки гигиенического состояния полости рта рассчитывали упрощенный индекс гигиены полости рта Oral Hygiene Index Simplified (OHI-S) (Green – Vermillion, 1964). Для этого обследовали вестибулярные поверхности зубов 1.6, 1.1., 2.6, 3.1 и язычные поверхности зубов 3.6 и 4.6. Определение зубного налета проводили визуально в соответствии с приведенными баллами (табл.2).

Критерии оценки, используемые при подсчете ОНІ-S

Зубной налет (ЗН)		Зубной камень (ЗК)	
Признаки	Баллы	Признаки	Баллы
ЗН не обнаружен	0	ЗК не обнаружен	0
Мягкий ЗН покрывает 1/3 поверхности зуба и/или плотный коричневый налет (любое количество)	1	Наддесневой ЗК покрывает 1/3 поверхности зуба	1
Мягкий ЗН покрывает 2/3 поверхности зуба	2	Наддесневой ЗК покрывает 2/3 поверхности зуба и/или поддесневой ЗК в виде отдельных конгломератов	2
Мягкий ЗН покрывает >2/3 поверхности зуба	3	Наддесневой ЗК покрывает >2/3 поверхности зуба и/или поддесневой ЗК – пришеечную часть зуба	3

Значения индекса ОНІ-S подсчитывали по формуле:

$$\text{ОНІ-S} = \frac{\text{сумма значений налета (ЗН)}}{\text{количество поверхностей}} + \frac{\text{сумма значений камня (ЗК)}}{\text{количество поверхностей}}$$

Полученное значение ОНІ-S оценивали в соответствии со следующими критериями:

- 0 – 0,6 – хороший уровень гигиены полости рта;
- 0,7 – 1,6 – удовлетворительный уровень гигиены полости рта;
- 1,7 – 2,5 – неудовлетворительный уровень гигиены полости рта;
- 2,6 и более – плохой уровень гигиены полости рта.

В норме значения индекса ОНІ-S не должны превышать 1,61.

Для оценки динамики изменения воспалительных явлений в десне в процессе лечения использовали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

(РМА) в модификации С.Parma (1960). Данный индекс вычисляли путем суммирования показателей состояния окрашенной раствором Шиллера – Писарева десны у каждого зуба. Интенсивность окрашивания десны оценивали по следующим критериям:

- отсутствие воспаления – 0 баллов;
- воспаление только десневого сосочка (Р) – 1 балл;
- воспаление маргинальной десны (М) – 2 балла;
- воспаление альвеолярной десны (А) – 3 балла.

Индекс РМА рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{РМА} = \frac{\text{Сумма баллов}}{3 \times \text{число зубов}} \times 100 \%$$

При определении тяжести гингивита использовали следующие оценочные критерии:

- 30% и менее – легкая степень тяжести гингивита;
- 31 – 60% - средняя степень тяжести гингивита;
- $\geq 61\%$  - тяжелая степень гингивита.

Для определения интенсивности поражения тканей пародонта был использован *пародонтальный индекс (ПИ)* (Russel, 1956). Для его подсчета использовали следующую систему оценок:

- 0 - нет изменений и воспаления;
- 1 - легкий гингивит (воспаление десны не охватывает весь зуб);
- 2 - гингивит без повреждения прикрепленного эпителия (клинический карман не определяется);
- 4 - исчезновение замыкающих кортикальных пластинок на вершинах альвеолярного отростка по рентгенограмме;
- 6 - гингивит с образованием клинического кармана, нарушения функции нет, зуб не подвижен;
- 8 - выраженная деструкция всех тканей пародонта, зуб подвижен, может быть смещен.

ПИ рассчитывали по формуле:

ПИ = сумма оценок у каждого зуба/число обследованных зубов.

Полученные значения оценивали в соответствии со следующими критериями:

- 0,1-1,0 - начальная и легкая степень патологии пародонта;
- 1,5-4,0 - среднетяжелая степень патологии пародонта;
- 4,0-8,0 - тяжелая степень патологии пародонта.

## 2.7. Социологические методы обследования пациентов

### Оценка состояния пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы боли

Для объективации оценки интенсивности боли у пациентов, принявших участие в исследовании, проводилось изучение их состояния с использованием визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) (Hawker G.A. et al., 2011). Данный способ был выбран, так как ВАШ боли является чувствительным методом количественной оценки боли. Кроме того, данная шкала легко доступна для усвоения пациентами (рис.3).



Рис.3. Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ)

С целью оценки выраженности болевого симптома каждому обследуемому пациенту показывали шкалу в виде прямой линии длиной 10 см. Начало данной линии соответствовало отсутствию боли – «боли нет». Конечная точка шкалы отражала невыносимую боль – «нестерпимая боль». Линия была вертикальной. Пациенту предлагалось сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в момент обследования болей.

Расстояние между началом линии («нет болей») и сделанной больным отметкой измеряли в сантиметрах и округляли до целого. Каждый сантиметр на ВАШ соответствовал 1 баллу.

### **Оценка качества жизни пациентов с помощью опросника ОНIP-49-RU**

Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов был использован специализированный валидированный опросник качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» (ОНIP-49 RU) (Гилева О.С., 2009 г.). Данный опросник является авторской валидированной русскоязычной версией опросника ОНIP-49 («The Oral Health Impact Profile», Gary D. Slade, B.D.Sc., D.D.P.H., Ph.D., Department of Dental Ecology, School of Dentistry, University of North Carolina. September, 1997). Среди всего спектра аналогичных опросников (GOHAI, OIDP, OHQoL-UK, COHQoL) данный вид опросника был выбран, так как является наиболее универсальным для пациентов стоматологического профиля, наиболее полно характеризует КЖ больных, хорошо зарекомендовал себя в предыдущих исследованиях и легко поддается статистической обработке.

В данном опроснике оценивались семь параметров: ограничение функции, физический дискомфорт, психологический дискомфорт, физические расстройства, психологические расстройства, социальная дезадаптация, ущерб. Полученные данные оценивались по пятибалльной шкале от 0 («никогда») до 4 («постоянно»). Расчет индекса ОНIP-49-RU представлял собой суммирование баллов по отдельным блокам и в целом по опроснику (0-196 баллов).

Из исследования исключались опросники, в которых было пропущено 5 и более вопросов в целом или 2 и более вопросов в пределах одной шкалы. Если количество пропусков не превышало данных значений, то ориентировались на среднестатистические параметры. После этого проводилось обобщение, статистическая обработка и анализ полученных данных соответственно установленным срокам наблюдения за больными. Более высокий показатель индекса соответствовал более низкому уровню КЖ.

## 2.8. Рентгенологические и функциональные методы обследования

### Рентгенологические методы обследования

Для объективной оценки состояния пародонта, в частности, структуры костной ткани альвеолярных отростков челюстей применялись рентгенологические методы исследования: ортопантомография (аппарат ORTOPHOS 3 (Sirona)), компьютерная томография (GALILEOS (Sirona)), прицельная внутривисочная рентгенография. Для оценки состояния тканей пародонта определяли наличие основных рентгенологических симптомов (деструкция кортикальной пластинки, деструкция костной ткани межальвеолярных перегородок со снижением их высоты, образование внутрикостных карманов, изменение костной структуры, появление периапикальных очагов деструкции).

### Функциональная диагностика. Лазерная доплеровская флоуметрия

Для оценки функционального состояния тканей пародонта была использована лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), выполненная с помощью аппарата ЛАКК-02. Датчик аппарата последовательно фиксировали в области межзубных сосочков зубов передней группы зубов обеих челюстей. Измерения проводили в положении полулежа на спине. При проведении ЛДФ соблюдался ряд условий:

- отказ пациента от курения, кофеинсодержащих препаратов, использования жевательной резинки, приема пищи в течение 2 часов до обследования;
- устранение физической нагрузки в течение 20 минут до процедуры;
- соблюдение теплового режима в помещении (20 – 22 °С);
- отсутствие давления датчиком на ткани десны в зоне измерения.

Результаты измерений характеризовали с помощью показателя перфузии (М). Показатель перфузии (М) - средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени или за выбранный временной интервал анализа ЛДФ-граммы. Затем проводили сопоставление данного показателя в обеих группах.

## **2.9. Лабораторные методы исследования**

Методы лабораторного исследования были использованы с целью подтверждения предварительного и постановки окончательного диагноза, оценки степени выраженности патологического процесса и определения эффективности проводимого лечения.

### **Исследование мазка эпителия слизистой оболочки рта пациентов методом реакции иммунофлуоресценции**

Исследование мазка эпителия СОР методом РИФ было проведено с целью подтверждения предварительного и постановки окончательного диагноза простой герпес губ.

Для исследования отбирали мазки с СОР пациентов с предварительным диагнозом простой герпес губ. Мазки обрабатывали по общепринятой методике. Мазок брали из области локализации патологических элементов сухим стерильным ватным тампоном на металлическом стержне. Мазок высушивался при комнатной температуре ( $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) и фиксировался охлажденным до  $+4^{\circ}\text{C}$  ацетоном в течение 10 минут.

Для РИФ использовали наборы ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (Москва) - флуоресцирующие иммуноглобулины к антигенам ВПГ1. Просмотр препаратов проводили на люминесцентном микроскопе «Люмам МБИ-4» при 900-кратном увеличении. Положительный результат регистрировали, если в препарате содержалось не менее трех клеток с флуоресцирующими включениями. Интенсивность свечения в случае герпетической инфекции оценивали по 4-балльной шкале для определения активности инфекционного процесса.

РИФ по выявлению антигенов вируса простого герпеса I типа проводилась в лаборатории респираторных вирусных инфекций ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора (д.м.н., проф. Мальчиков И.А.).

### **Исследование свойств ротовой жидкости пациентов**

С целью изучения активности воспалительного процесса, состояния секреторного иммунитета в полости рта и оценки эффективности проводимого



лечения у всех пациентов было проведено исследование свойств РЖ. В процессе исследования были определены общие (общий белок, удельный вес, рН, количество лейкоцитов, нитриты, наличие крови) и иммунологические показатели (лактоферрин (ЛФ), секреторный иммуноглобулин А (SIgA),  $\alpha$ -ИФ).

С целью определения указанных показателей у каждого пациента было получено по 2 пробы РЖ на 1-2 день с момента появления герпетических высыпаний на красной кайме губ, СОР. РЖ собирали через 1,5-2 часа после еды или натошак. Перед сбором РЖ рекомендовали прополоскать полость рта кипяченой водой. РЖ аккумулировалась в полости рта в течение 2 мин., затем пациента просили сплюнуть все содержимое полости рта в пробирку. РЖ собирали в одноразовые пробирки (Saliva Caps Set, IBL International GMBH) при помощи соломинки из полипропилена. Минимальный объем РЖ в каждой пробе составлял 1 мл. Образцы РЖ замораживали в морозильной камере и доставляли в лабораторию в замороженном виде (не размораживая) в составе партии образцов.

Затем с помощью диагностических тест-полосок Multistix Bayer определяли содержание белка, удельный вес, рН, количество лейкоцитов, нитриты, наличие крови, количество лейкоцитов. Результат учитывали с помощью отражательного фотометра Clinitec 50. Иммунологическое исследование РЖ включало определение концентрации ЛФ, SIgA и  $\alpha$ -ИФ методом твердофазного гетерогенного ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» и регистрацией на фотометре Multiscan.

Исследование свойств РЖ проводилось в отделе общей патологии ЦНИЛ УГМУ (главный научный сотрудник – д.м.н., профессор В.В. Базарный).

### **Гематологические и биохимические исследования**

Клинический и биохимический анализы крови пациентов были проведены с целью оценки активности воспалительного процесса и эффективности проводимого комплексного лечения.

Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора «МЕК-6400». Он включал в себя определение количества эритроцитов, гемоглобина, эритроцитарных индексов, лейкоцитов,

тромбоцитов. Подсчет лейкоцитарной формулы проводили в мазках крови, окрашенных по Романовскому. СОЭ определяли методом Панченкова.

Комплекс биохимических тестов включал альбумин, общий белок, С-реактивный белок, трансаминазы (АЛТ, АСТ), липиды (общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП), глюкозу, билирубин общий, билирубин прямой, креатинин, мочевую кислоту, мочевины. Их определяли унифицированными тестами на биохимическом анализаторе Sapphire 400 (ТОКYO ВОЕКI) в соответствии с рекомендациями производителя.

Исследование проведено в Клинико-диагностической лаборатории МАУЗ «Городская клиническая больница №40».

## **2.10. Методы оценки эффективности проведенного комплексного лечения**

Заключение об эффективности проведенного комплексного лечения формулировали на основании оценки его клинической эффективности и динамики изменения лабораторных показателей. Для этого всем пациентам в контрольные сроки наблюдения было повторно проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование.

Статистическая обработка проведена на основе принципов вариационной статистики. Описательная статистика включала среднее значение, стандартную ошибку, стандартное отклонение, минимум, максимум, модуль, медиану. Для оценки достоверности различий между малыми группами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для решения графических задач применяли электронные таблицы EXCEL 2007 (Windows 7: Home Premium, Microsoft, США), для решения задач многомерной статистики – программу StatisticaforWindows, ver. 6.0.

## Глава 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

### 3.1. Анализ показателей общего воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных

#### Результаты оценки общетоксических свойств

##### Острая токсичность

В течение всего периода наблюдения, составившего 2 недели, все животные, получившие внутрижелудочное введение новой фармакологической композиции, проявляли нормальную активность. Состояние животных практически не отличалось от такового у интактных. Выраженной седации не отмечалось. Отличительных особенностей в характере и частоте сокращения брюшных мышц при дыхании и одышки у животных, находившихся в эксперименте, отмечено не было. Степень их реакции на внешние раздражители соответствовала таковой у интактных животных (табл.3).

Таблица 3

#### Показатели острой токсичности новой фармакологической композиции

Препарат, концентрация	Доза, мг/кг	Количество животных		Погибло		Выжило		Величина LD50, мг/кг
		Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	
<b>Мыши</b>								
Новая композиция 50% внутрибрюшинно	1250	4	4	0	0	4	4	Не определяется
	2500	4	4	0	0	4	4	
	3750	4	4	0	0	4	4	
Новая композиция 50% внутрижелудочно	2500	4	4	0	0	4	4	
	25000	4	4	0	0	4	4	
<b>Крысы</b>								
Новая композиция 50% внутрибрюшинно	1250	2	2	0	0	2	2	Не определяется
	2500	2	2	0	0	2	2	
	3750	2	2	0	0	2	2	
Новая композиция 50% внутрижелудочно	2500	2	2	0	0	2	2	
	25000	2	2	0	0	2	2	

### **Субхроническая и хроническая токсичность**

Общее состояние и прирост массы тела животных, получивших новую фармакологическую композицию, не отличались от такового у интактных особей. На участках нанесения препаратов при визуальном осмотре видимых патологических изменений выявлено не было.

У крыс, получавших новую фармакологическую композицию в максимальной дозе в течение периода наблюдения, отмечалось некоторое понижение активности. Количество пересеченных квадратов в «открытом поле» у животных в исследуемой группе понизилось в среднем на 24%, число «вставаний» и «обследований нор» - на 49,5% по сравнению с аналогичными показателями животных до получения новой фармакологической композиции.

#### **Кумулятивные свойства**

LD 50 при однократном применении изучаемой новой фармакологической композиции определить не удалось из-за ее малой токсичности. В течение 15-дневного наблюдения летальных исходов животных не проявилось. Состояние животных не отличалось от такового у интактных. По этой причине при исследовании хронической токсичности высшая разовая доза для препаратов приравнена к 1/10 максимально допустимого для введения объема в желудок.

#### **Оценка показателей гексеналового сна**

Показатели гексеналового сна после введения новой фармакологической композиции представлены в таблице (табл. 4).

Данные, полученные в результате исследования показателей гексеналового сна, позволяют сделать вывод об отсутствии отрицательного влияния новой фармакологической композиций на организм лабораторных животных, а в частности, на состояние P450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцитов печени. Таким образом, изучаемая новая фармакологическая композиция нетоксична.

Показатели гексеналового сна после 30-дневного внутрижелудочного введения новой фармакологической композиции

Группа животных	Препарат	Исходный латентный период, мин	Через 30 дней, мин	Исходная продолжительность сна, мин	Через 90 дней, мин
Контрольная группа	Вода дистиллированная	3,50*±0,06	3,25*±0,03	145,30*±2,90	143,20*±3,10
Исследуемая группа	50% новая фармакологическая композиция 1/10 внутри-желудочно	2,45±0,030	2,85±0,03	130,90±4,30	133,10±3,00

Примечание: \* - различия статистически значимы в сравнении с группой контроля,  $p < 0,05$  при  $n=10$

### Оценка влияния препаратов на уровень активности трансаминаз сыворотки крови

Уровень печеночных ферментов сыворотки крови крыс при внутрижелудочном введении и накожном нанесении изучаемых препаратов приведен в таблице (табл.5).

В биохимическом анализе крови лабораторных животных наблюдалось изменение уровня активности АСТ и АЛТ при внутрижелудочном введении и накожном нанесении фармакологической композиции, соответствующее таковому у животных контрольной группы. Таким образом, изучаемая новая фармакологическая композиция не способствует повышению уровня печеночных ферментов, что говорит об отсутствии ее отрицательного влияния на функцию печени.

Биохимические показатели функции печени у крыс  
при воздействии изучаемых препаратов

Препарат	АСТ, Е/л	АЛТ, Е/л
1,5 мл 50% раствора новой фармакологической композиции внутривенно	115,84,88* ± 8,60	55,97* ± 3,76
1,5 мл 50% раствора новой фармакологической композиции на кожу	115,45 ± 7,36	54,10 ± 3,69
Контрольная группа 1,5 мл воды для инъекций внутривенно	115,26 ± 8,70	53,61 ± 3,66

Примечание: \* - различия статистически значимы в сравнении с группой контроля,  $p < 0,05$  при  $n=10$

### Результаты оценки алергизирующего действия

#### Метод накожных аппликаций

На протяжении всего периода наблюдения за лабораторными животными видимых патологических изменений в области воздействия отмечено не было. Ни в одном из случаев возникновения эритемы и отека не наблюдалось. Суммарный балл появления эритемы в соответствии с пятибалльной системой оценки составил 0 баллов. Таким образом, опасность сенсibilизации организма при нанесении новой фармакологической композиции на неповрежденную кожу мало вероятна.

#### Конъюнктивальная проба

При оценке результатов конъюнктивальной пробы ни в одном случае изменений склеры, конъюнктивы, слезного протока, отличных от физиологических, отмечено не было. Развития помутнения роговицы, острого воспаления слизистой оболочки не наблюдалось. Результаты осмотра участка слизистой оболочки, подвергнутого воздействию новой фармакологической

композиции, соответствовали результатам осмотра контрольного участка (слизистая оболочка левого глаза кролика) (рис.4).

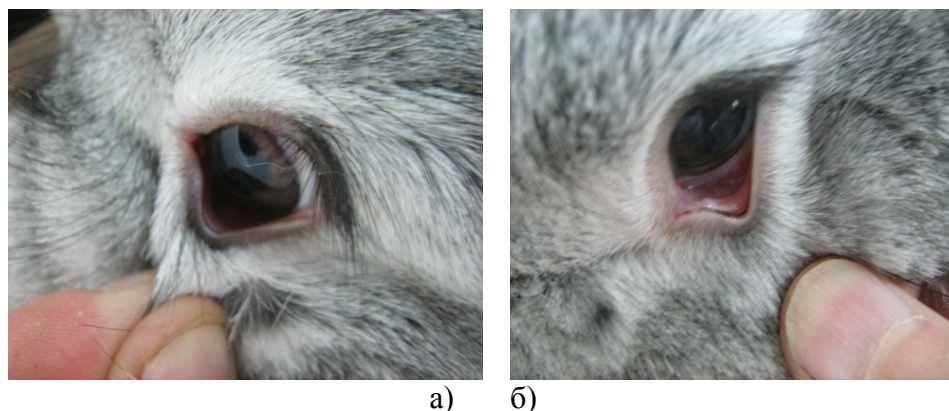


Рис.4. Конъюнктура кролика во время экспериментального исследования:  
а) до нанесения новой фармакологической композиции, б) после нанесения

### **Реакция общей анафилаксии (анафилактический шок)**

Показатели РСЛЛ при изучении новой фармакологической композиции представлены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты реакции специфического лизиса лейкоцитов у крыс

№	Предполагаемый аллерген	Показатели РСЛЛ, %	
		Через 24 часа	Через 15 суток
1	Контроль (дист.вода)	3,96*± 0,20	4,12*± 0,14
2	Новая фармакологическая композиция	4,10 ± 0,21	4,18 ± 0,28

Примечание: \* - различия статистически значимы в сравнении с группой контроля,  $p < 0,05$  при  $n=10$

Показатели РСЛЛ при изучении новой фармакологической композиции во всех случаях меньше критерия положительной оценки (менее 10%) и уровня контроля (дистиллированная вода). Таким образом, риск сенсибилизации организма при аппликации на слизистые оболочки изучаемой новой фармакологической композиции минимален.

### **Местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки**

На протяжении всего периода наблюдения за лабораторными животными изменений участков кожи и слизистой оболочки, подвергнутых нанесению исследуемой фармакологической композиции, установлено не было. Признаков

воспалительной или аллергической реакции (гиперемия, отек, образование патологических элементов) не наблюдалось. Степень местного раздражающего действия, определенная в соответствии с 11 классами, была равна 0.

### **Кожно-резорбтивное действие**

На протяжении всего периода наблюдения реакция животных на введение новой фармакологической композиции соответствовала физиологической. Ориентировочно-исследовательские реакции в «открытом поле» у животных, подвергнутых воздействию новой фармакологической композиции, соответствовали физиологической норме. Изменений в горизонтальном и вертикальном перемещении, количестве обследования «нор», «чистки», актов диуреза и дефекации не выявлено. Таким образом, отрицательных эффектов при применении новой фармакологической композиции установить не удалось.

## **Результаты оценки противовоспалительного действия**

### **Противоотечное действие**

Степень выраженности отека при субплантарном введении раствора формалина у животных (по сравнению с контролем) была достоверно ниже: в первый час наблюдения - на 10,3%, во второй час - на 12,1%, на третий час - на 15,3%, четвертый час - на 17,9% (местное действие). Таким образом, новая фармакологическая композиция обладает слабовыраженным противоотечным действием. Данный эффект может быть обусловлен угнетением выработки простагландинов и других химических медиаторов воспаления.

### **Анальгетическая активность**

Время, прошедшее с момента помещения мыши на горячую площадку до «облизывания» лапок или «выпрыгивания» из цилиндра, через два часа после применения новой фармакологической композиции было на 14% выше, чем у животных, которым препарата не наносили; через четыре часа - на 18% выше, соответственно. Таким образом, при изучении противовоспалительных свойств



новой фармакологической композиции выявлен некоторый анальгетический эффект.

### **3.2. Оценка местного воздействия новой фармакологической композиции на лабораторных животных**

Данные осмотра слизистой оболочки лабораторных животных исследуемой группы №1 и №2 на первые сутки после травмы не отличались. Слизистая оболочка нижней губы крыс была ярко гиперемирована, отечна. На гиперемированном фоне определялись вторичные патологические элементы (эрозии) размером  $4,23 \pm 0,32$  мм. Слизистая оболочка животных контрольной группы была бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

При осмотре слизистой оболочки на 5-е сутки эксперимента у животных исследуемой группы №1 и №2 отмечались эрозии с признаками эпителизации. Размеры эрозий у животных исследуемой группы №1 составили  $3,12 \pm 0,02$  мм, что на 30,5% ниже аналогичного показателя исследуемой группы №2. Кроме того, в исследуемой группе №1 отмечена менее выраженная гиперемия и отек слизистой оболочки нижней губы в области термической травмы. Изменений на слизистой оболочке животных контрольной группы отмечено не было (рис.5).

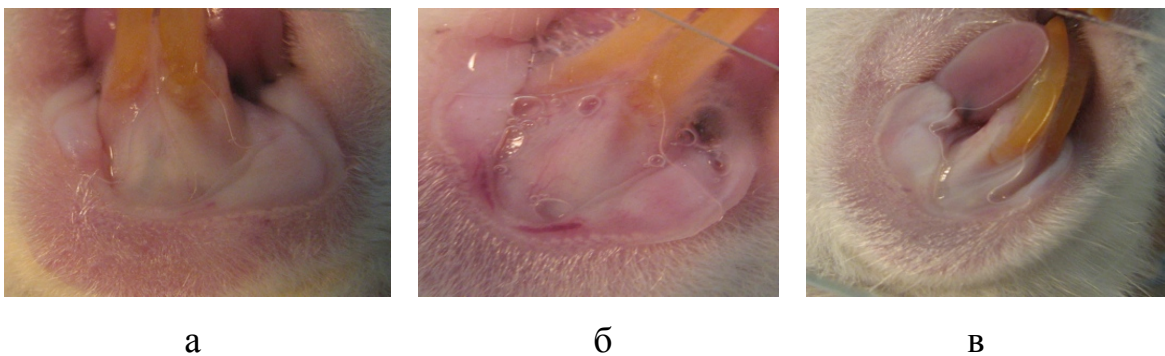


Рис.5. Слизистая оболочка нижней губы крысы на 5 сутки эксперимента:  
а) исследуемая группа №1, б) исследуемая группа №2, в) контрольная группа

При осмотре слизистой оболочки на 7-е сутки у животных исследуемой группы №1 отмечалась практически полная эпителизация эрозий. Гиперемия и отек слизистой оболочки полностью отсутствовали. У животных исследуемой

группы №2 полной эпителизации эрозий не наблюдалось, присутствовали локальные признаки гиперемии и отека слизистой оболочки нижней губы. Размеры эрозий в исследуемой группе №1 составили  $2,2 \pm 0,12$  мм, что на 37,5% меньше, чем в исследуемой группе №2. Изменений на слизистой оболочке животных контрольной группы отмечено не было.

На 14-е сутки наблюдения на слизистой оболочке нижней губы крыс эрозий не определялось. Слизистая оболочка была бледно-розовой, блестящей, влажной. У животных группы сравнения даже на 14-е сутки полной эпителизации эрозий не отмечалось. Патологических изменений на слизистой оболочке животных контрольной группы отмечено не было (рис.6).

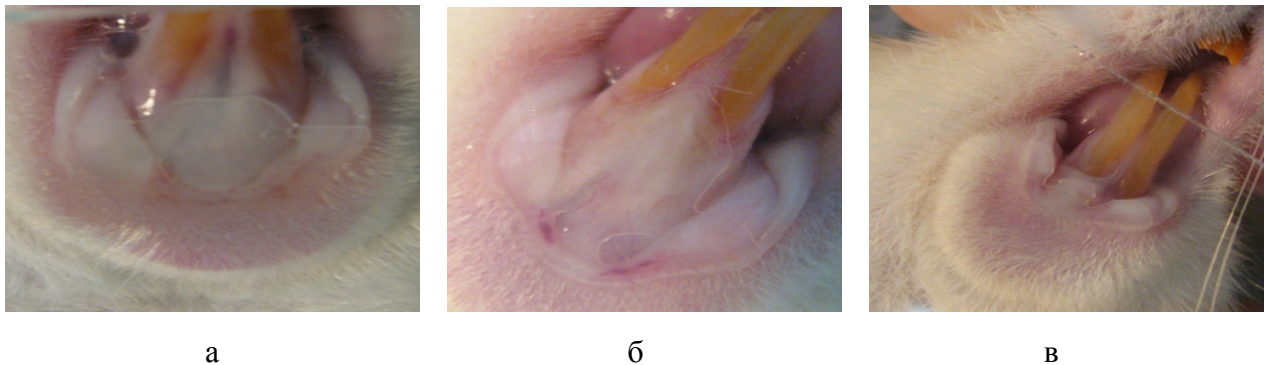


Рис.6. Слизистая оболочка нижней губы крысы на 14 сутки эксперимента: а) исследуемая группа №1, б) исследуемая группа №2, в) контрольная группа

Таким образом, результаты осмотра лабораторных животных свидетельствуют о большей скорости процесса заживления патологических элементов в исследуемой группе №1 по отношению к исследуемой группе №2. Использование новой фармакологической композиции позволило быстрее ликвидировать местные признаки воспаления, а именно, снизить гиперемию, отек, ускорить эпителизацию эрозий.

### **Результаты морфологического исследования**

На гистологических препаратах, полученных от животных исследуемой группы №1 на 5-е сутки, определяется дефект слизистой оболочки, локализованный в эпидермисе, что выражается в нарушении целостности базальной мембраны и непрерывности слоев эпидермиса. В подлежащей дерме определяется умеренный интерстициальный отек и единичные

полиморфноядерные лейкоциты, что свидетельствует о развитии экссудативного воспаления в ответ на травму (рис.7).

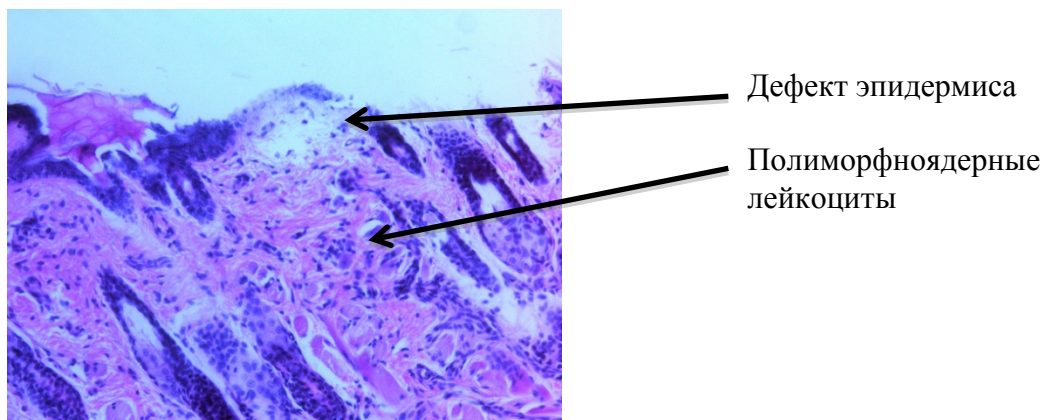


Рис.7. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №1 на 5 сутки (окраска гематоксилин-эозином), ув.×200

При окраске по Вейгерту и ван Гизону в области дефекта определяется набухание и плазматическое пропитывание коллагеновых волокон, частичная фрагментация эластических волокон, что отражает стромальную реакцию в ответ на повреждение (рис.8).

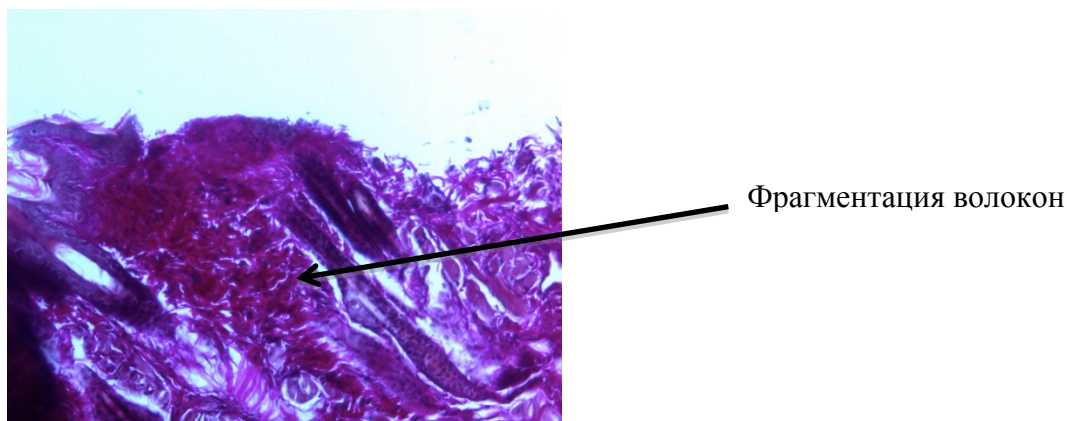


Рис.8. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №1 на 5 сутки (окраска по Ван-Гизону и Вейгерту), ув.×200

На гистологических препаратах, полученных в исследуемой группе №2, определяется дефект эпидермиса, некротически измененные клетки слизистой оболочки с перифокальной клеточной реакцией и миграцией сегментоядерных лейкоцитов. В более глубоких слоях дермы в проекции дефекта обнаруживаются полнокровные сосуды микроциркуляторного русла и очаговые кровоизлияния

(рис.9). Отмеченные структурные изменения свидетельствуют о деструктивных явлениях и развитии реактивного воспаления в слизистой оболочке.

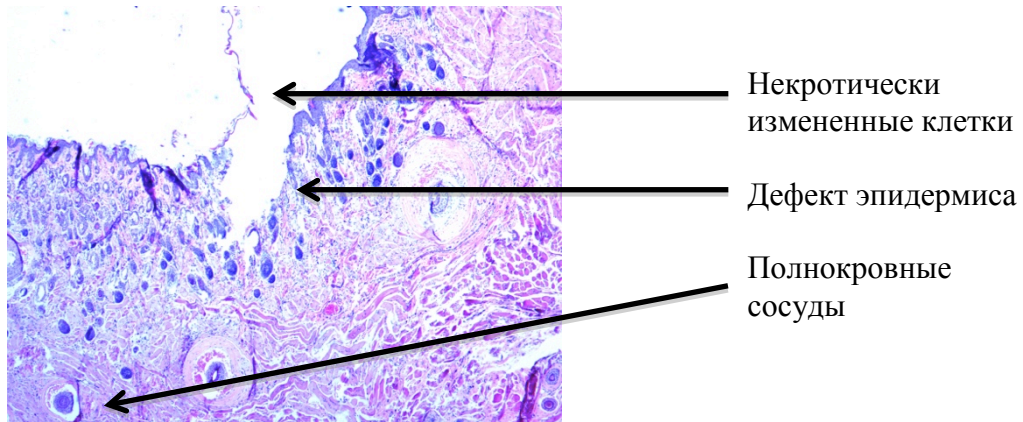


Рис.9. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №2 на 5 сутки (окраска гематоксилин-эозином), ув.×200

На гистологических препаратах, полученных от животных исследуемой группы №1 на 7-е сутки, определяется дефект в области эпидермиса. Миграции палочко-ядерных лейкоцитов в перифокальной области не определяется, что подтверждает уменьшение активности воспаления. Коллагеновые волокна с очаговыми изменениями в виде мукоидного набухания (рис.10, 11).

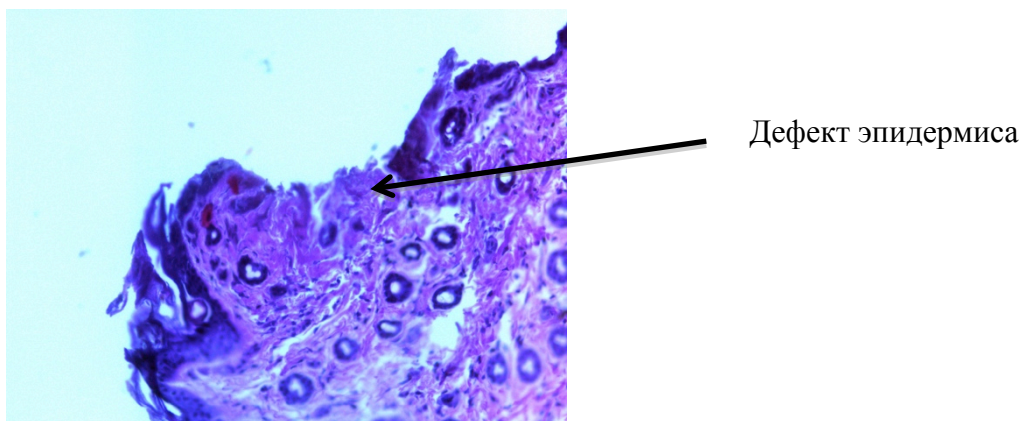
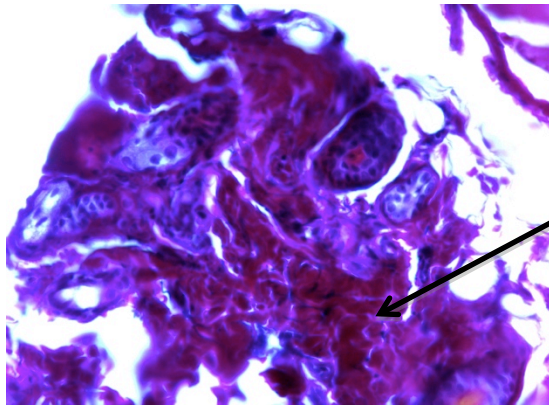


Рис.10. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №1 на 7 сутки (окраска гематоксилин-эозином), ув.×200



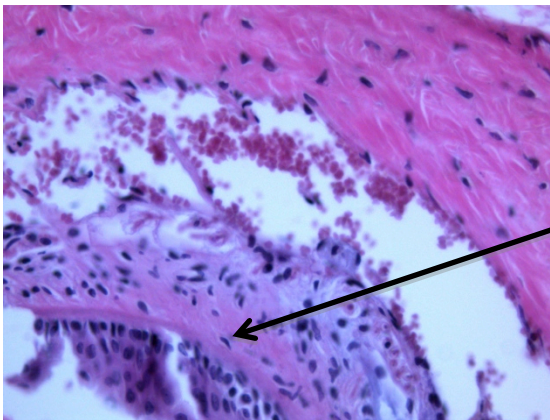


Мукоидное  
набухание волокон

Рис.11. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №1 на 7 сутки (окраска по Ван-Гизону и Вейгерту), ув.×400

На гистологических препаратах, полученных в исследуемой группе №2, определяются изменения, аналогичные изменениям на 5-е сутки.

На гистологических препаратах, полученных от животных исследуемой группы №1 на 10-е сутки, дефект полностью эпителизирован, базальная мембрана и слои клеток эпидермиса непрерывны. В подлежащей дерме сохраняется умеренно выраженный отек и пролиферация фибробластических элементов, замещающих дефект (рис. 12, 13).



Непрерывная  
базальная  
мембрана

Рис.12. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №1 на 10 сутки (окраска гематоксилин-эозином), ув.×400

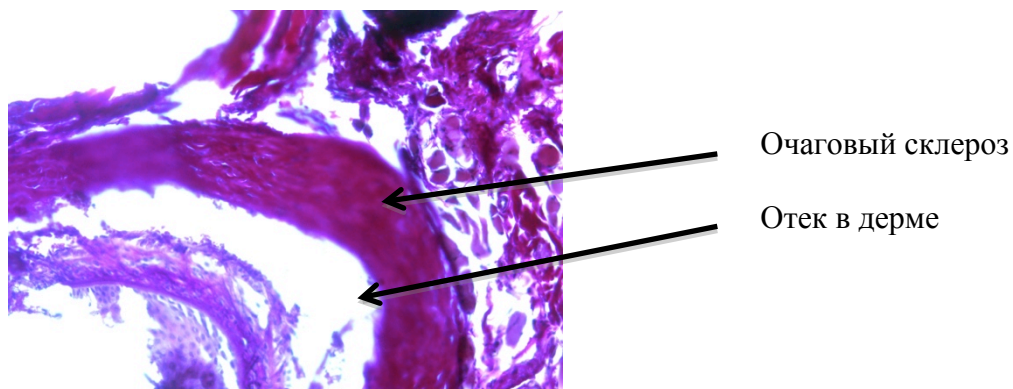


Рис.13. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №1 на 10 сутки (окраска по Ван-Гизону и Вейгерту), ув.×400

На гистологических препаратах, полученных в исследуемой группе №2, отмечается краевая эпителизация. Сохраняется перифокальная лейкоцитарная инфильтрация. Количество лейкоцитов небольшое. Обнаруживаются признаки деструкции коллагеновых волокон в дерме в виде мукоидного набухания (рис.14, 15). Отмеченные признаки свидетельствуют о сохранении умеренно выраженного воспаления.

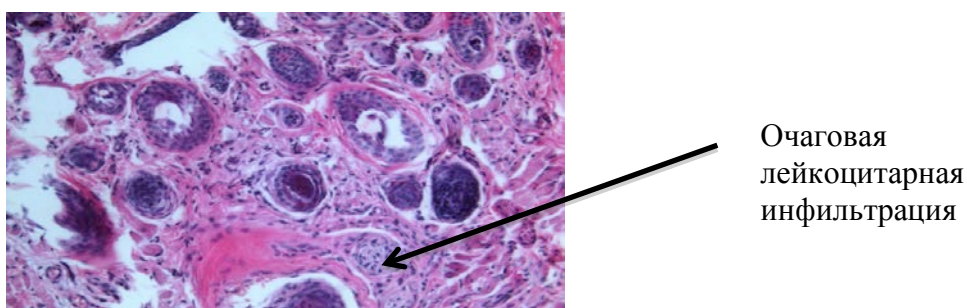


Рис.14. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №2 на 10 сутки (окраска гематоксилин-эозином), ув.×400

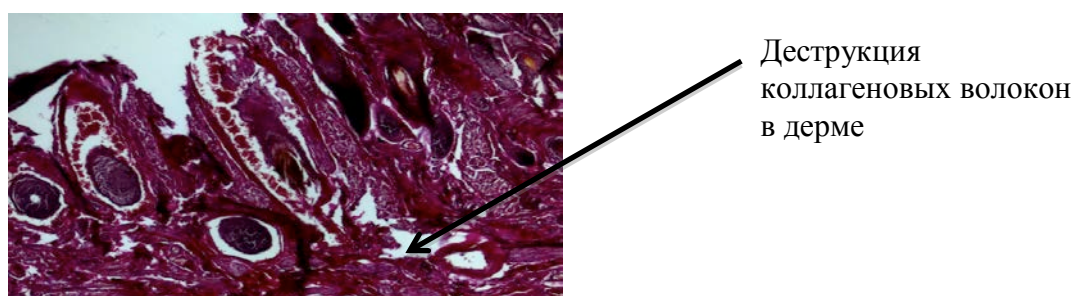


Рис.15. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №2 на 10 сутки (окраска по Ван-Гизону и Вейгерту), ув.×400

На гистологических препаратах, полученных от животных исследуемой группы №1 на 14-е сутки, дефект эпителизирован, базальная мембрана непрерывна. Определяется компенсаторная реакция в виде утолщения эпидермального слоя; в дерме – пролиферация фибробластов с формированием волокнистых структур (рис.16).

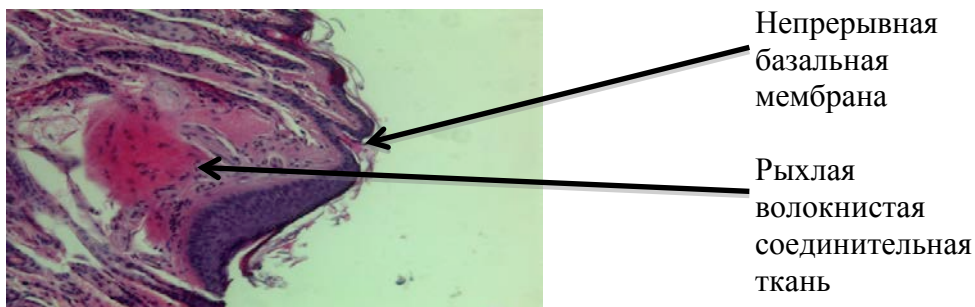


Рис.16. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №1 на 14 сутки (окраска гематоксилин-эозином), ув.×200

На гистологических препаратах, полученных в исследуемой группе №2, в области дефекта сохраняются некротически измененные клетки эпидермиса с лейкоцитарной инфильтрацией, что отражает присутствие сохраняющегося воспалительного процесса в тканях (рис.17).

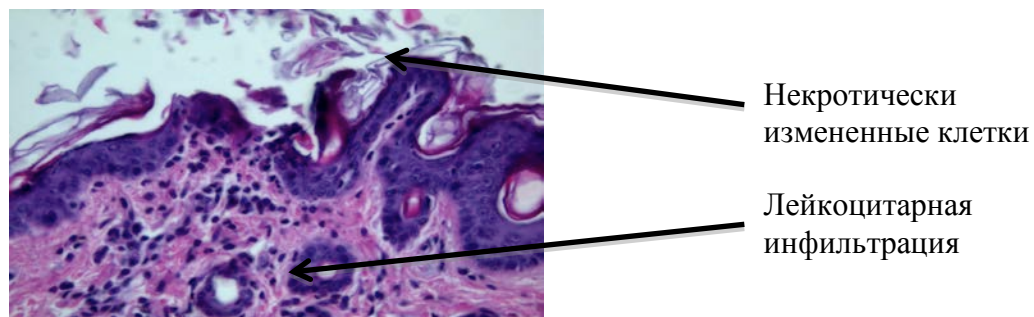


Рис.17. Слизистая оболочка нижней губы животного исследуемой группы №2 на 14 сутки (окраска гематоксилин-эозином), ув.×400

У здоровых животных на протяжении всего периода наблюдения структура слизистой оболочки и подслизистой основы нижней губы соответствует гистологической норме (рис. 18, 19).

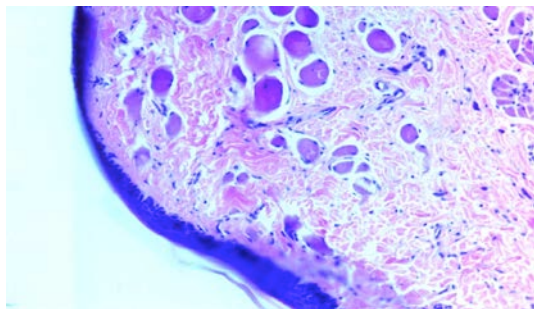


Рис.18. Слизистая оболочка нижней губы животного контрольной группы (окраска гематоксилин-эозином), ув.×200

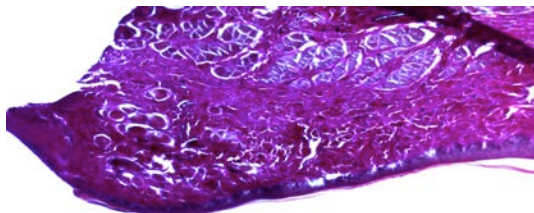


Рис.19. Слизистая оболочка нижней губы животного контрольной группы (окраска по Ван-Гизону и Вейгерту), ув.×200

Таким образом, результаты морфологического исследования показали, что новая фармакологическая композиция оказывает легкое ранозаживляющее и противовоспалительное действие, которое выражается в сокращении активности воспаления и уменьшении сроков заживления патологических элементов. Данное явление может быть объяснено соответствующими иммуномодулирующими свойствами активного компонента (Триазавирин) и ранозаживляющими свойствами основы (кремнийорганический глицерогидрогель). Вместе с этим проведенное гистологическое исследование тканей нижней губы экспериментальных животных показало отсутствие в них структурных изменений в ответ на использование новой фармакологической композиции, что подтвердило безопасность ее применения.

#### **Результаты гематологического и биохимического анализа**

Результаты клинического анализа крови лабораторных животных свидетельствуют о том, что основные гематологические параметры до начала исследования находились в пределах нормальных значений и не различались между группами (табл.7).



Изменение гематологических показателей крови лабораторных животных при лечении экспериментальной травмы новой фармакологической композицией

Параметры	Сроки наблюдения, сут	Исследуемая группа №1	Исследуемая группа №2	Контрольная группа	P
Эритроциты (RBC), 10 <sup>9</sup> /л	0	6,75 ± 0,40			U эмп=3 *
	5	6,61 ± 0,60	6,53 ± 0,50	6,74± 0,60	p≤ 0,05
	7	6,67 ± 0,40	6,61 ± 0,45	6,73± 0,30	p≤ 0,05
	14	6,73 ± 0,50	6,69 ± 0,55	6,75 ± 0,60	p≤ 0,05
Гемоглобин (HGB), г/л	0	143,00 ± 4,00			U эмп=3 *
	5	140,00±10,00	139,00±9,00	144,00±10,00	p≤ 0,05
	7	141,00±8,00	141,00± 6,00	142,00±9,00	p≤ 0,05
	14	143,00±9,00	141,00±10,00	143,00±6,00	p≤ 0,05
Лейкоциты (WBC), 10 <sup>9</sup> /л	0	6,03 ± 0,35			U эмп=3 *
	5	8,33 ± 0,15	8,15 ± 0,16	6,02 ± 0,19	p≤ 0,05
	7	7,78 ± 0,09	8,08 ± 0,07	6,02 ± 0,17	p≤ 0,05
	14	6,22 ± 0,10	6,55 ± 0,17	6,05 ± 0,08	p≤ 0,05
Тромбоциты (PLT), 10 <sup>9</sup> /л	0	489,00 ± 10,00			U эмп=3 *
	5	457,00±9,00	468,00±10,00	490,00±7,00	p≤ 0,05
	7	482,00±13,00	479,00±11,00	487,00±7,00	p≤ 0,05
	14	489,00±15,00	484,00±9,00	489,00±8,00	p≤ 0,05
СОЭ, мм/ч	0	2,70± 0,20			U эмп=3 *
	5	5,85 ± 0,30	6,05 ± 0,35	2,69± 0,30	p≤ 0,05
	7	3,55 ± 0,30	4,15 ± 0,29	2,70± 0,26	p≤ 0,05
	14	2,65 ± 0,25	3,10 ± 0,26	2,70± 0,24	p≤ 0,05

Примечание: \* - зона незначимости

Наиболее значимые изменения в процессе проводимого эксперимента наблюдались в лейкоцитарной реакции и изменении СОЭ (рис. 20, 21).

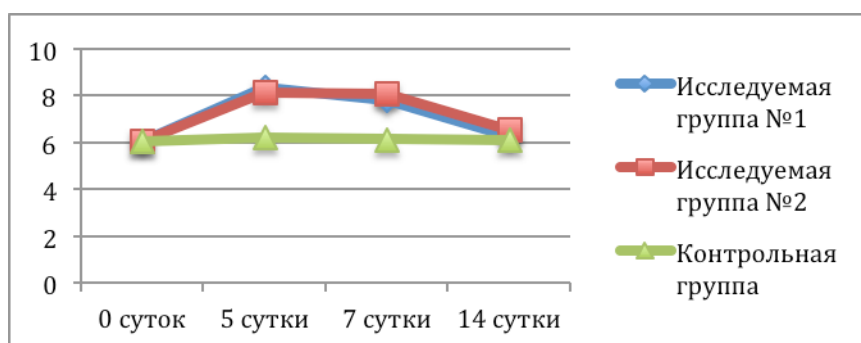


Рис.20. Динамика содержания лейкоцитов в крови экспериментальных животных,  $10^9/\text{л}$

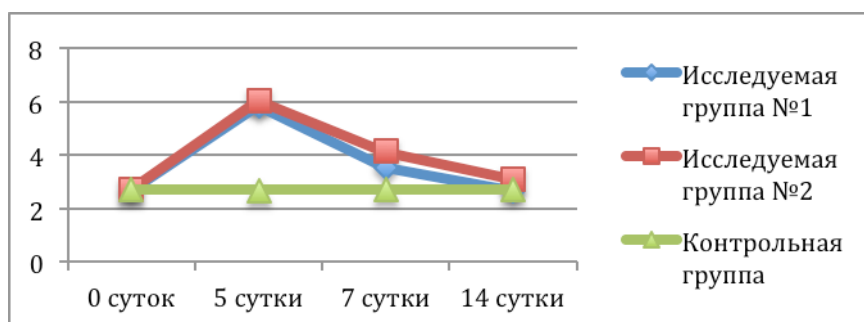


Рис.21. Динамика изменения СОЭ в крови экспериментальных животных, мм/ч

В течение первых 5 суток у животных исследуемой группы №1 и исследуемой группы №2 наблюдалась умеренная воспалительная реакция, что выражалось в лейкоцитозе, повышении СОЭ. В исследуемой группе №1 характер изменения количества лейкоцитов в целом повторял реакцию животных исследуемой группы №2, но активность воспалительного процесса была несколько ниже. У здоровых животных контрольной группы достоверных изменений по указанным показателям выявлено не было.

Состояние других ростков кроветворения и в процессе эксперимента существенно не менялось (табл.7).

С 7-ых суток число нейтрофильных гранулоцитов в крови животных исследуемой группы №1 начинало постепенно снижаться, к 14-ым суткам оно

существенно не отличалось от нормы. В исследуемой группе №2 характер лейкоцитарной формулы повторял в общем виде реакцию животных исследуемой группы №1 (рис. 20, 21). Снижение анализируемых лабораторных показателей крови животных обеих исследуемых групп свидетельствует об угасании воспалительного процесса. Близость значений данных показателей в исследуемых группах говорит о том, что новая фармакологическая композиция оказывает слабое противовоспалительное действие и не дает сенсibiliзирующего и токсического побочного эффекта, а значит, является безопасной.

Приведенные в таблице 8 данные по динамике изменения уровня печеночных ферментов отражают аналогичный характер изменений в крови животных исследуемой группы и группы сравнения.

Таблица 8

Изменение уровня печеночных ферментов в крови лабораторных животных при лечении экспериментальной травмы новой фармакологической композицией

Параметры	Сроки наблюдения, сут	Исследуемая группа №1	Исследуемая группа №2	Контрольная группа	P
АЛТ, Е/л	0	44,80± 1,50			U эмп=3 *
	5	68,50± 2,10	69,40± 1,90	44,80± 1,60	p≤ 0,05
	7	56,30± 1,30	62,20± 1,20	44,50 ± 1,30	p≤ 0,05
	14	48,20± 1,10	49,30± 1,30	44,70± 1,50	p≤ 0,05
АСТ, Е/л	0	115,40± 5,10			U эмп=3 *
	5	145,50± 4,30	149,40± 5,20	115,30± 4,10	p≤ 0,05
	7	137,60± 4,10	140,10± 4,30	114,90± 4,90	p≤ 0,05
	14	121,10± 4,50	125,60± 4,30	115,10± 5,30	p≤ 0,05

Примечание: \* - зона незначимости

В обеих группах отмечаются признаки воспаления, достигающие своего максимума в первые дни эксперимента (рис.22, 23).

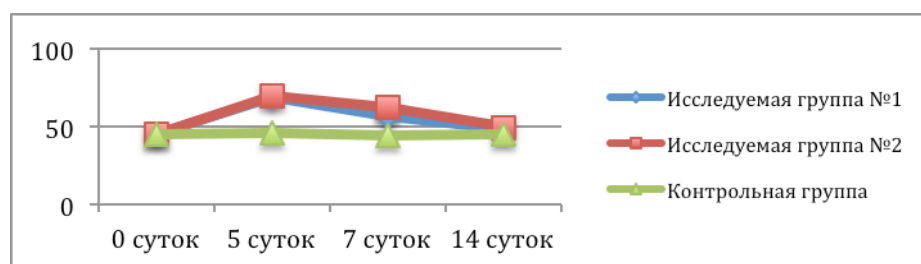


Рис.22. Динамика содержания АЛТ в крови лабораторных животных, Е/л

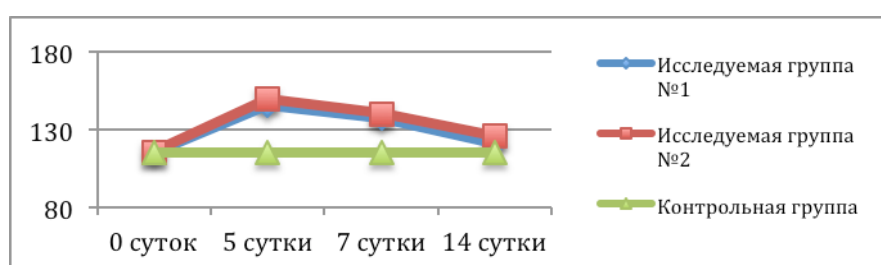


Рис.23. Динамика содержания АСТ в крови лабораторных животных, Е/л

Начиная с 5 дня, наблюдалось постепенное снижение маркеров воспаления в обеих группах. К 14 дню достоверных отличий между животными всех трех групп не отмечалось, что свидетельствует об отсутствии токсичности новой фармакологической композиции.

Таким образом, результаты гематологического и биохимического анализа показали, что использование новой фармакологической композиции приводит к снижению активности воспалительного процесса, что подтверждается положительной динамикой показателей крови лабораторных животных. Вместе с этим нормальный уровень билирубина, мочевины, сопоставимый во всех трех группах в изучаемые сроки, указывает на отсутствие токсичности новой фармакологической композиции.

## Резюме

Результаты проведенного экспериментального исследования показали безопасность применения и отсутствие токсического действия новой фармакологической композиции. На основании данных наблюдения за экспериментальными животными, морфологического, гематологического и биохимического исследования установлено, что новая фармакологическая композиция обладает противовоспалительным и ранозаживляющим действием, что проявляется в ускорении эпителизации патологических элементов (пузырьки и эрозии), характерных как для термической травмы, так и для простого герпеса губ.

Результаты эксперимента на животных, свидетельствующие о безопасности исследуемой фармакологической композиции, определили возможность проведения клинической части исследования. Вместе с этим ряд причин, обусловивших невозможность воссоздания модели вирусного воспаления в эксперименте, повлек за собой необходимость клинического исследования данной композиции с целью оценки ее противовирусных свойств.

## Глава 4.

# АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1. Данные первичного обследования пациентов

#### Возрастная структура

В настоящем исследовании приняли участие пациенты в возрасте 25-44 лет, что соответствует молодому возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ. Средний возраст составил 37,3 года (рис.24).

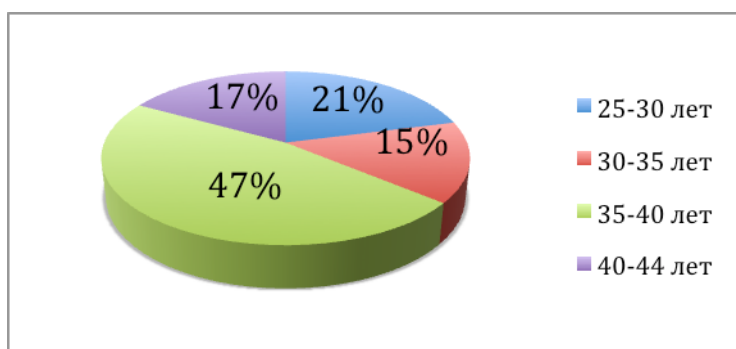


Рис.24. Возрастная структура пациентов, принявших участие в исследовании

#### Половой состав

Среди пациентов, принявших участие в исследовании, преобладали женщины, что связано с большей частотой встречаемости простого герпеса губ у лиц женского пола. 66,36% пациентов составили женщины, 33,64% - мужчины (рис. 25).

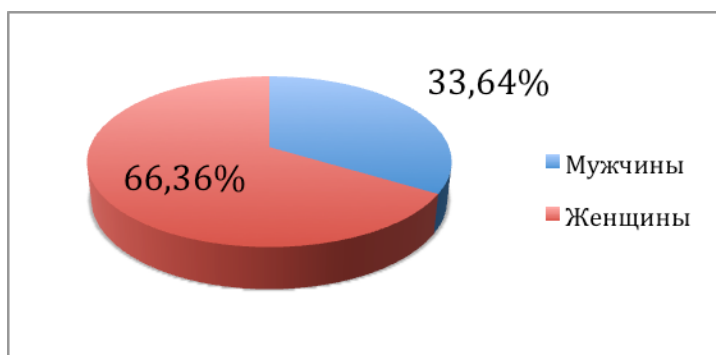


Рис.25. Половой состав пациентов, включенных в исследование

### Структура сопутствующей соматической патологии

Анализ сопутствующей соматической патологии пациентов показал наличие таковой у 78,9% из них (табл. 9, рис. 26).

Таблица 9

Структура сопутствующей соматической патологии пациентов, включенных в исследование

№	Органы и системы	Распространенность у пациентов, включенных в исследование, %	Распространенность по данным литературы, %	Нозологические формы
1.	Нервная система и органы чувств	61,95	8-80	-повышенное внутричерепное давление, -повышенное внутриглазное давление (глаукома), -сотрясение головного мозга в анамнезе, -близорукость, -дальнозоркость;
2.	Желудочно-кишечный тракт	28,57	14-90	-хронический гастрит, -язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, -дискинезия желчевыводящих путей, -хронический холецистит, -аппендэктомия в анамнезе;
3.	Сердечно-сосудистая система	24,33	36-80	-гипертоническая болезнь, -нарушение сердечной проводимости, -аритмии, -инсульт в анамнезе;
4.	ЛОР-органы	21,45	30-70	-хронический ринит, -хронический тонзиллит;
5.	Эндокринная система	11,94	5-60	-эндемический зоб, -сахарный диабет.

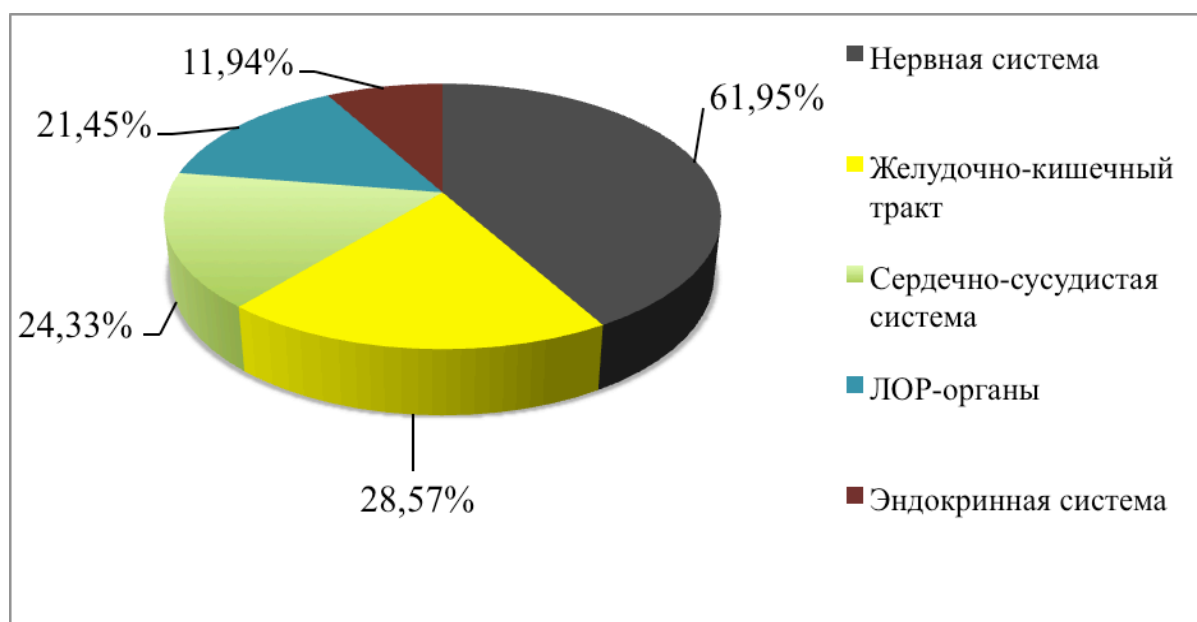


Рис.26. Структура сопутствующей соматической патологии пациентов, включенных в исследование

У всех пациентов, включенных в исследование, сопутствующие заболевания находились в стадии компенсации. В структуре соматической патологии наиболее часто встречались заболевания нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной системы, патология ЛОР-органов и желудочно-кишечного тракта. Так, по результатам настоящего исследования заболевания нервной системы отмечались у 61,95%, что приближается к верхней границе диапазона (8-80%), установленного по данным литературы (Манжеев Т.П., 2005; Виленский В.С., 2002). Вместе с этим распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта составила 28,57% по сравнению с 14-90% по данным других авторов (Афанасенкова Т.Е., Никитин Г.А., Ильющенков П.А., Руссиянов В.В., 2013; Джолдубаев И.Д., 2003); сердечно-сосудистой системы - 24,3% по сравнению с 36-80% (Алиханова К.А., 2013; Батюшин М.М., 2006); патология ЛОР-органов – 21,45% по сравнению с 30-70% (Бердина Е.А., 2008; Онищенко Г.Г., 2005); эндокринной системы – 11,94% по сравнению с 5-60% (Алимбекова П.Р., 2009), что несколько ниже данных по популяции в целом.

Таким образом, анализ сопутствующей соматической патологии пациентов с герпетической инфекцией показал, что такие больные, как правило, имеют



широкий спектр проблем, связанных со здоровьем. Кроме того, он позволил выявить более высокую распространенность заболеваний нервной системы по сравнению со средними данными по популяции, что согласуется с современным взглядом отечественных и зарубежных авторов на вопросы этиологии и патогенеза настоящего заболевания.

### **Анамнез настоящего заболевания**

Все пациенты, включенные в исследование, в анамнезе настоящего заболевания отмечали частоту появления герпетических высыпаний на красной кайме губ не менее 2 раз в год (рис.27).

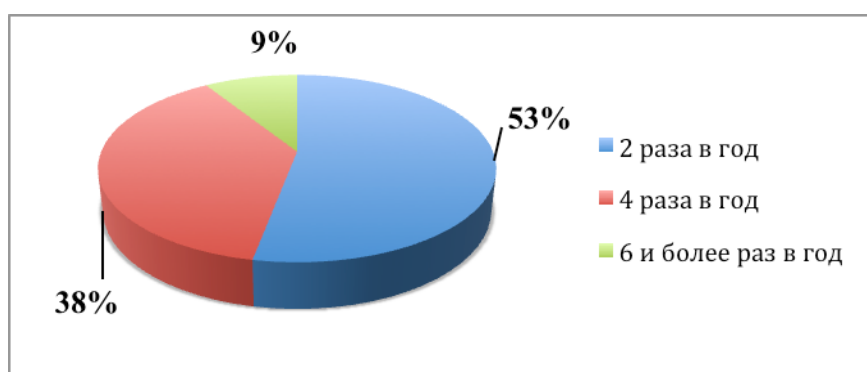


Рис.27. Частота рецидивирования простого герпеса губ у пациентов, включенных в исследование

Среди них 38% больных сообщили о рецидивировании около 4 раз в год; 9% - о развитии рецидивов 6 и более раз в год. Средняя частота рецидивирования –  $3,6 \pm 2,3$  раза в год.

Средняя продолжительность рецидива составляла  $8,3 \pm 1,7$  дня.

При первичном обследовании все пациенты предъявляли жалобы на интенсивный зуд, жжение, появление болезненных высыпаний на красной кайме губ (рис.28).

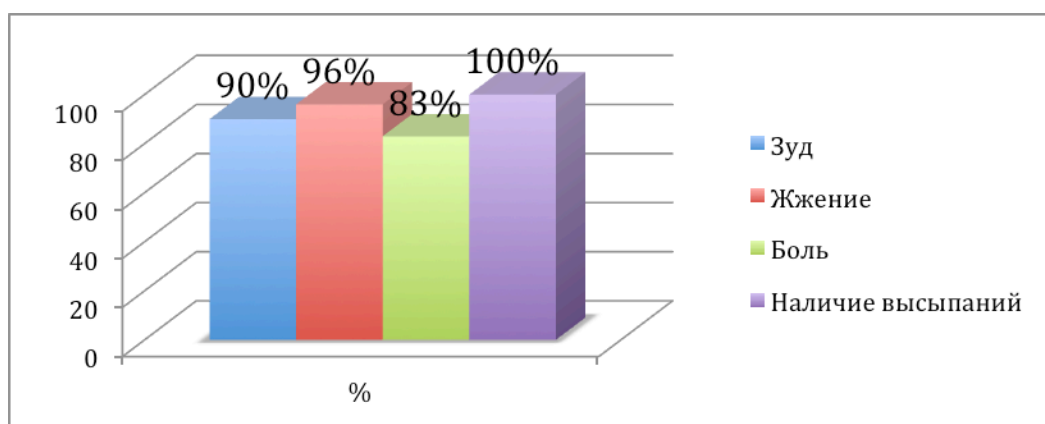


Рис.28. Жалобы, предъявляемые пациентами при первичном обследовании

При внешнем осмотре и осмотре полости рта у всех пациентов были обнаружены герпетические высыпания на красной кайме губ на 1-2 день от момента их появления. На красной кайме губ отмечались единичные или сгруппированные пузырьки, эрозии или корочки. СОР была гиперемирована, отечна. У 75% пациентов пальпировались увеличенные, болезненные, не спаянные с окружающими тканями регионарные лимфатические узлы.

#### **Индексная оценка стоматологического статуса пациентов**

Результаты индексной оценки стоматологического статуса пациентов приведены в таблице 10.

Таблица 10

Результаты индексной оценки состояния полости рта пациентов  
до комплексного лечения

Показатели	Исследуемая группа	Группа сравнения	P
КПУ(з)	14,30±2,10	13,90±1,90	p≤ 0,05
ОНИ-S	2,10±0,21	2,20±0,23	p≤ 0,05
РМА, %	55,30±4,64	56,40±4,54	p≤ 0,05
ПИ	3,25±0,89	3,47±0,90	p≤ 0,05

Результаты клинического стоматологического обследования показали, что индекс интенсивности кариеса КПУ(з) у пациентов исследуемой группы составил

14,3±2,1, в группе сравнения – 13,9±1,9, что соответствует высокой интенсивности кариеса зубов по ВОЗ (рис. 29, табл. 10).

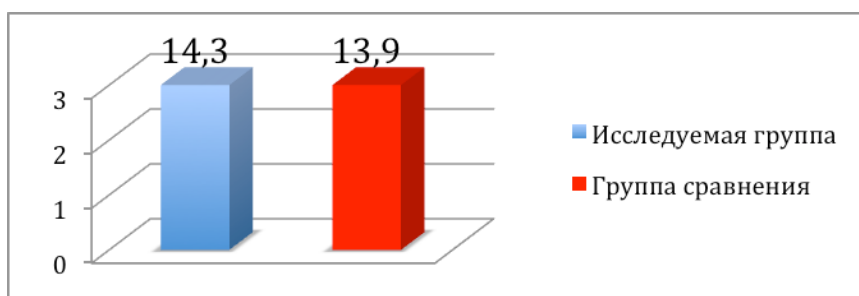


Рис.29. Результаты оценки индекса интенсивности кариеса КПУ(з) до комплексного лечения

Результаты подсчета упрощенного индекса гигиены свидетельствуют о неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта всех пациентов. Упрощенный индекс гигиены ОНI-S до проведения комплексного лечения в исследуемой группе достигал 2,1±0,21, в группе сравнения – 2,2±0,23 (рис.30, табл.10).

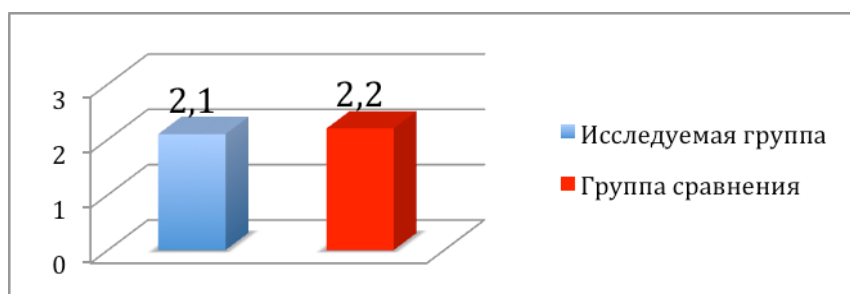


Рис.30. Результаты определения упрощенного индекса гигиены ОНI-S до комплексного лечения

Индекс РМА до начала комплексного лечения в исследуемой группе был равен 55,3±4,64%, в группе сравнения - 56,4±4,54%. Данные значения индекса соответствуют воспалению десны средней степени тяжести (рис.31, табл.10).

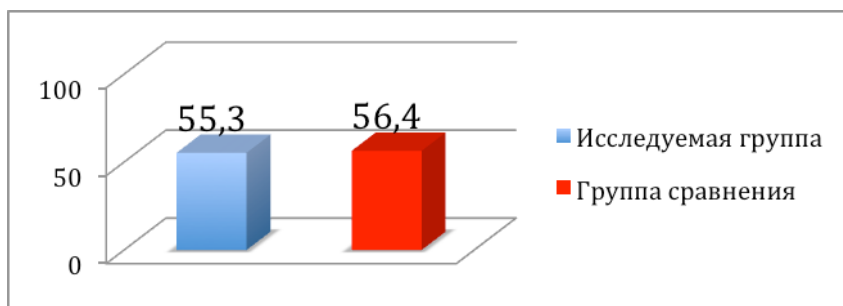


Рис.31. Результаты определения индекса РМА до комплексного лечения

Индекс ПИ до начала комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $3,25 \pm 0,89$ , в группе сравнения -  $3,47 \pm 0,9$ . Установленные значения ПИ соответствуют воспалению тканей пародонта средней степени тяжести (рис. 32, табл. 10).

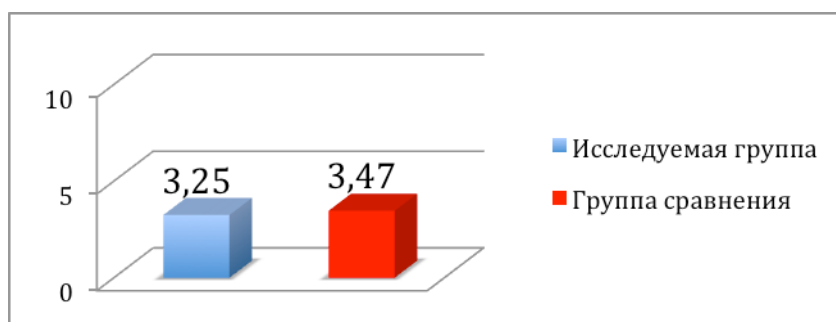


Рис.32. Результаты определения ПИ до комплексного лечения

### Оценка состояния пациентов с использованием ВАШ боли

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, в период возникновения обострения отмечали наличие боли, обусловленной появлением герпетических высыпаний на красной кайме губ. При этом уровень боли, как правило, соответствовал средним значениям на ВАШ (рис. 33).

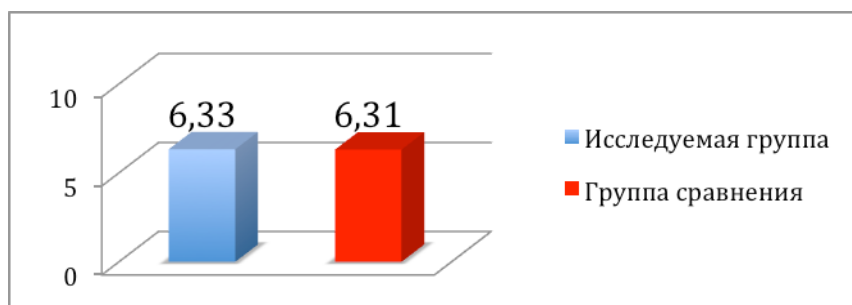


Рис.33. Результаты оценки состояния пациентов с использованием ВАШ боли до комплексного лечения

Результат оценки показателя ВАШ боли пациентов исследуемой группы составил  $6,33 \pm 0,03$ , в группе сравнения –  $6,31 \pm 0,05$  балла. Достоверных отличий в значении показателя ВАШ у пациентов исследуемой группы и группы сравнения до начала комплексного лечения выявлено не было, что говорит о сопоставимости набранных групп.

### **Оценка КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU**

У всех пациентов, включенных в исследуемую группу и группу сравнения, в период возникновения обострения простого герпеса губ отмечалось существенное снижение уровня КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем. В исследуемой группе показатель ОНП-49-RU достигал  $86,5 \pm 7,8$ , в группе сравнения -  $90,1 \pm 8,0$  (рис.34).

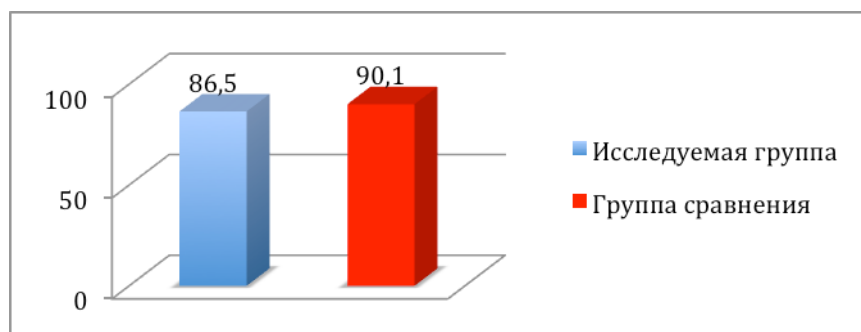


Рис.34. Результаты оценки КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU до комплексного лечения

Наиболее высокие значения были отмечены пациентами по шкалам, характеризующим «Физический дискомфорт», «Психологический дискомфорт», «Социальная нетрудоспособность». Достоверных отличий между исследуемой группой и группой сравнения установлено не было.

### **Оценка состояния тканей пародонта с помощью рентгенологического метода**

В результате анализа ОПТГ у всех пациентов костная структура замыкательных пластинок верхней и нижней челюстей была нарушена. У пациентов исследуемой группы в 25% случаев определялась атрофия костной ткани по смешанному типу с преобладанием горизонтальной убыли кости в области межзубных перегородок до 1/3 длины корней зубов верхней и нижней челюстей; в 58% случаев – до 1/2; в 17% случаев – до 2/3. В группе сравнения

аналогичные изменения наблюдались в 28, 54 и 18% случаев соответственно. Таким образом, рентгенологический метод исследования позволил подтвердить наличие патологии тканей пародонта у пациентов обеих групп.

### **Оценка функционального состояния тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии**

До проведения комплексного лечения показатель перфузии (М) в исследуемой группе был равен  $26,04 \pm 0,54$  пф.ед.; в группе сравнения -  $24,01 \pm 0,64$  пф.ед. Результаты ЛДФ подтверждают наличие воспаления в тканях пародонта и сопоставимость набранных для исследования групп (рис.35).

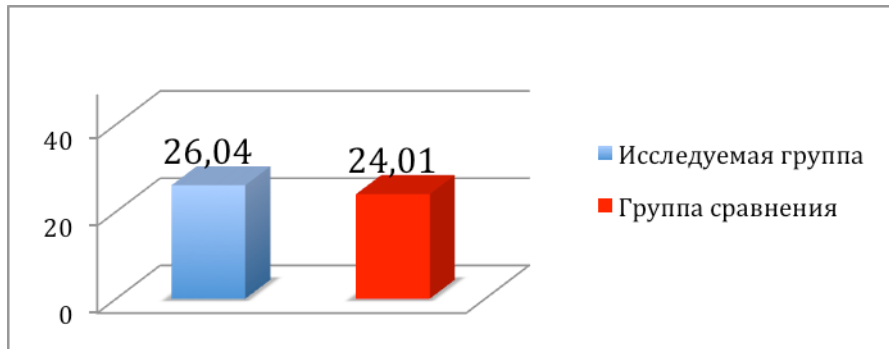


Рис.35. Результаты оценки показателя перфузии до комплексного лечения, пф.ед.

Таким образом, результаты клинического обследования пациентов до комплексного лечения свидетельствуют о наличии у них ряда проблем, связанных со стоматологическим здоровьем. Кроме того, установлено, что набранные для исследования группы до назначения комплексного лечения имели сходный стоматологический статус по данным основных и дополнительных методов обследования, что позволяет сделать вывод об их сопоставимости.

## 4.2. Динамика показателей клинико-лабораторного обследования пациентов в контрольные сроки наблюдения

### Результаты клинического обследования через 3 дня

При обследовании через 3-е суток после начала комплексного лечения пациенты исследуемой группы предъявляли жалобы на наличие высыпаний на красной кайме губ, легкий зуд, дискомфорт в данной области. Жалобы на интенсивный зуд и жжение отсутствовали. Пациенты группы сравнения отмечали зуд в пораженной области и наличие герпетических высыпаний (рис.36).

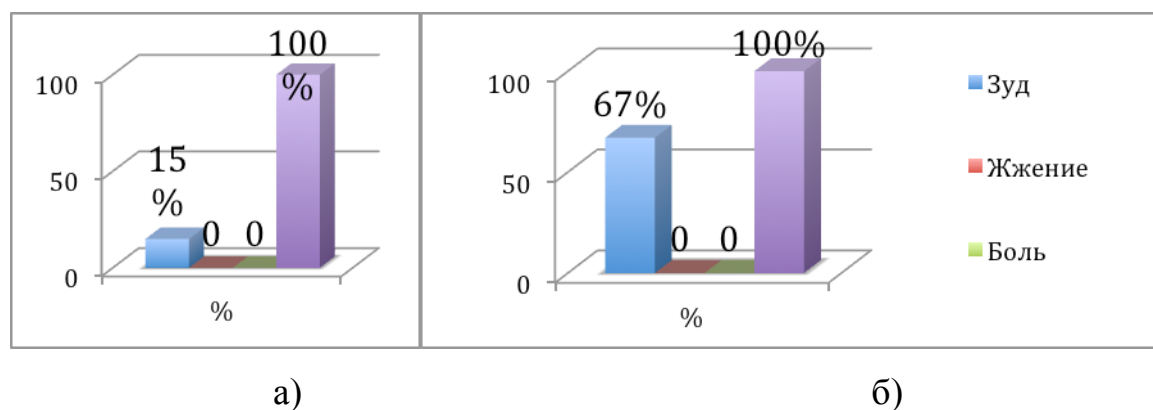


Рис.36. Жалобы, предъявляемые пациентами на 3 сутки:

а) исследуемая группа; б) группа сравнения

При внешнем осмотре и осмотре полости рта у всех пациентов были обнаружены герпетические высыпания на красной кайме губ. У пациентов исследуемой группы гиперемия СОР полностью отсутствовала. У пациентов группы сравнения сохранялась гиперемия СОР в пораженной области.

### Индексная оценка стоматологического статуса пациентов

Результаты индексной оценки уровня гигиены полости рта на 3 сутки наблюдения свидетельствуют об улучшении гигиенического состояния полости рта пациентов обеих групп (рис. 37). Упрощенный индекс гигиены ОНІ-S в исследуемой группе снизился до  $1,8 \pm 0,16$  (на 14,28%), в группе сравнения –  $1,9 \pm 0,2$  (на 13,64%).

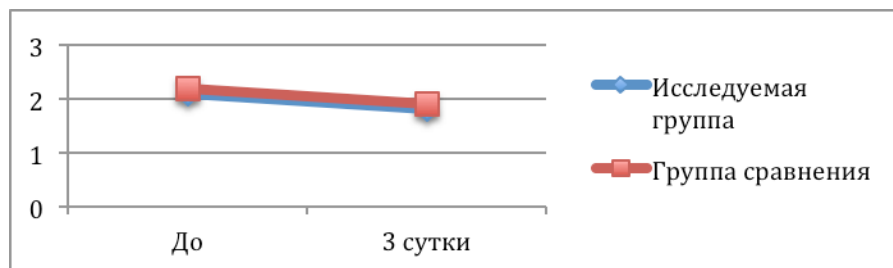


Рис.37. Результаты определения упрощенного индекса гигиены ОНИ-S на 3 сутки

Индекс РМА на 3 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $46,1 \pm 4,45\%$  (снижение на 12,2%), в группе сравнения -  $48,2 \pm 4,34\%$  (снижение на 8,2%) (рис.38).

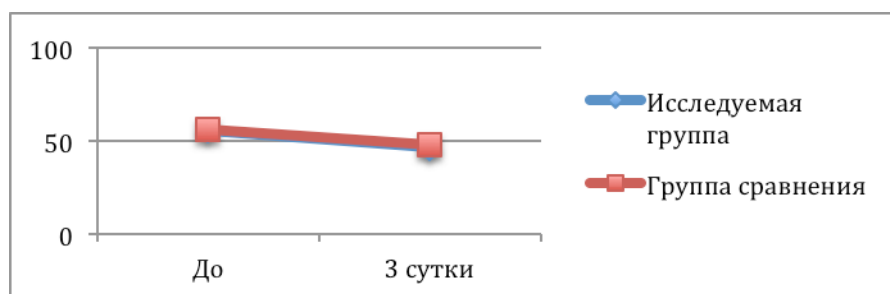


Рис.38. Результаты определения индекса РМА на 3 сутки

ПИ на 3 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $3,0 \pm 0,85$  (снижение на 0,25балла), в группе сравнения -  $3,3 \pm 0,7$  (снижение на 0,17 балла) (рис.39).

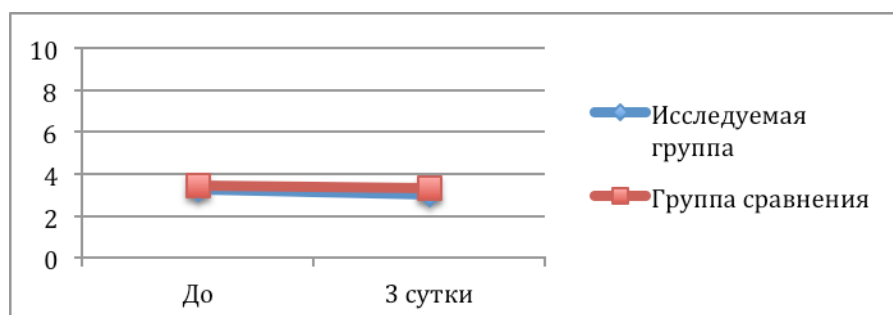


Рис.39. Результаты определения ПИ на 3 сутки



### Оценка состояния пациентов с использованием ВАШ боли

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, на 3 сутки после начала комплексного лечения отмечали снижение уровня болевых ощущений, обусловленных наличием герпетических высыпаний (рис.40).

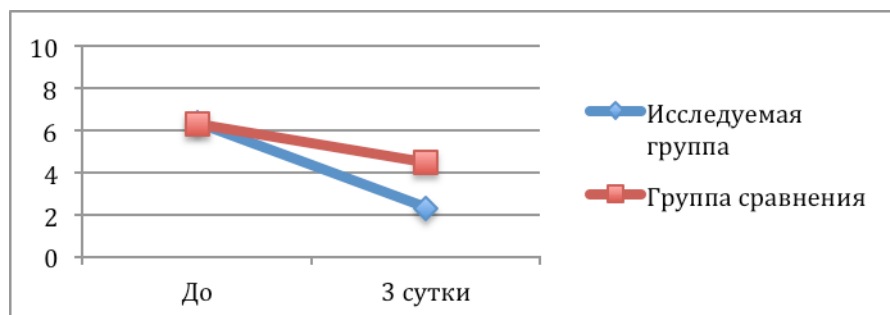


Рис.40. Результаты оценки состояния пациентов с использованием ВАШ боли на 3 сутки

В исследуемой группе на 3 сутки показатель ВАШ боли составил  $2,3 \pm 0,02$  балла (снижение в среднем на 4,03 балла); в группе сравнения –  $4,5 \pm 0,05$  балла (снижение в среднем на 1,81 балла).

Таким образом, результаты оценки уровня боли с помощью ВАШ боли показали более высокую эффективность лечения с помощью новой фармакологической композиции по сравнению с традиционной противовирусной мазью Ацикловир 5%, что проявилось в более быстром снижении ощущений боли, зуда и жжения у пациентов исследуемой группы.

### Оценка КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU

На 3 сутки наблюдения у всех пациентов отмечалось улучшение КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем, по результатам анализа данных опросника ОНП-49-RU (рис.41).

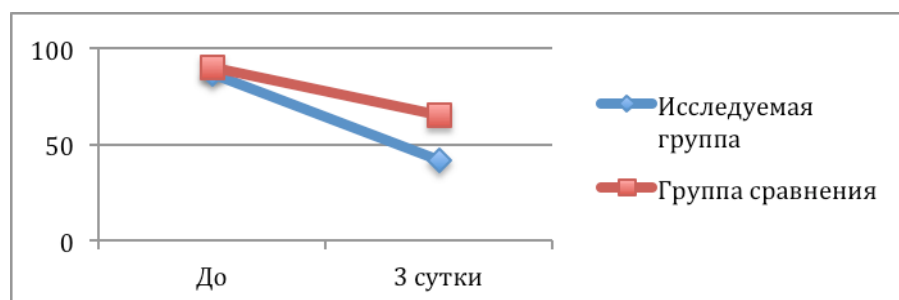


Рис.41. Результаты оценки КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU на 3 сутки

В исследуемой группе на 3 сутки наблюдения показатель ОНП-49-RU составил  $41,6 \pm 5,1$ , в группе сравнения –  $65,1 \pm 6,2$ . Наибольшее снижение суммарных значений было отмечено по шкалам, характеризующим «Физический дискомфорт», что обусловлено снижением ощущений боли, зуда и жжения у пациентов. Вместе с этим, изменений суммарных значений по шкалам «Психологический дискомфорт», «Социальная нетрудоспособность» практически не наблюдалось, что может быть связано с наличием патологических элементов на красной кайме губ.

### **Оценка функционального состояния тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии**

Показатель перфузии на 3 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $28,54 \pm 0,53$  пф.ед. (повышение на 2,5 пф.ед.), в группе сравнения –  $25,39 \pm 0,51$  пф.ед. (повышение на 1,38 пф.ед.) (рис. 42).

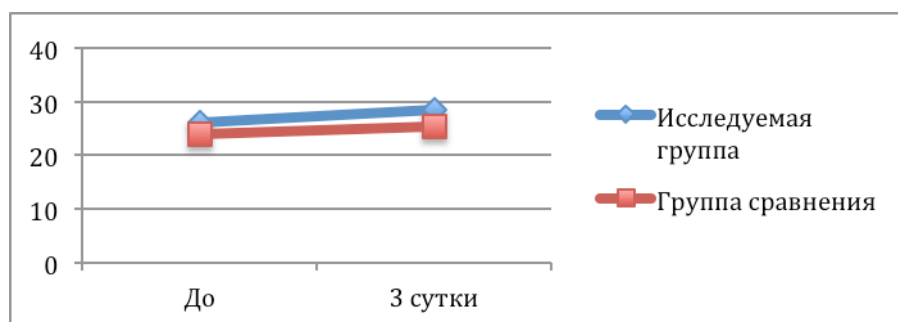


Рис. 42. Результаты определения показателя перфузии на 3 сутки, пф.ед.

Данные, полученные в результате оценки состояния полости рта пациентов обеих групп, свидетельствуют об улучшении их стоматологического статуса. В исследуемой группе наблюдались достоверно более высокие результаты по всем анализируемым показателям по сравнению с группой сравнения. Вместе с этим, у пациентов обеих групп, по-прежнему, наблюдалось сохранение воспаления в тканях пародонта и неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта, что связано с неполным купированием воспалительного процесса в полости рта к 3 суткам наблюдения.

### Результаты клинического обследования через 5 дней

При обследовании на 5 сутки после начала комплексного лечения пациенты исследуемой группы жалоб не предъявляли. Пациенты группы сравнения отмечали наличие герпетических высыпаний в пораженной области, эстетические недостатки. 39,5% пациентов группы сравнения по-прежнему беспокоил зуд, жжение, чувство стянутости и дискомфорта в пораженной области (рис. 43).

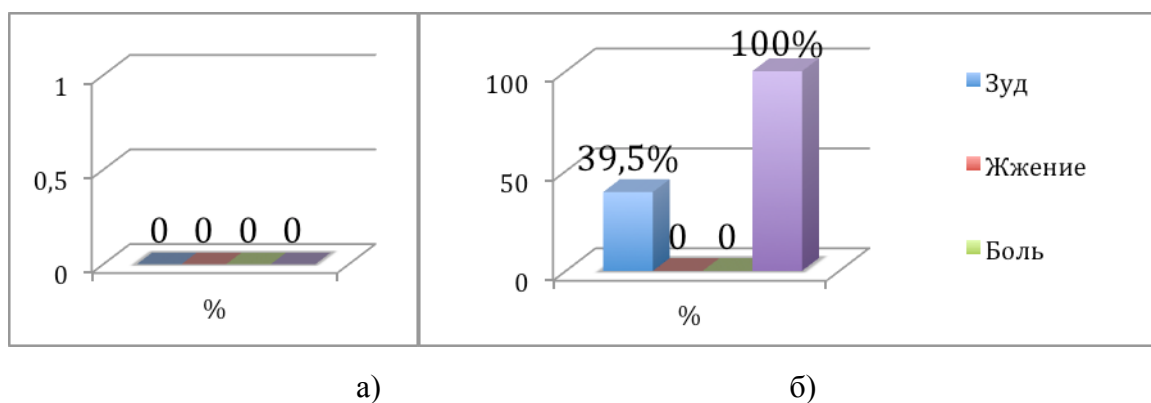


Рис.43. Жалобы, предъявляемые пациентами на 5 сутки:

а) исследуемая группа; б) группа сравнения

При осмотре пациентов исследуемой группы первичных и вторичных морфологических элементов на красной кайме губ обнаружено не было. СОР была бледно-розовой, блестящей, влажной, без видимых патологических изменений. При внешнем осмотре и осмотре полости рта у пациентов группы сравнения на на красной кайме губ были обнаружены корочки.

### Индексная оценка стоматологического статуса пациентов

Результаты индексной оценки уровня гигиены полости рта на 5 сутки свидетельствуют о положительной динамике по данному показателю в обеих группах (рис. 44).

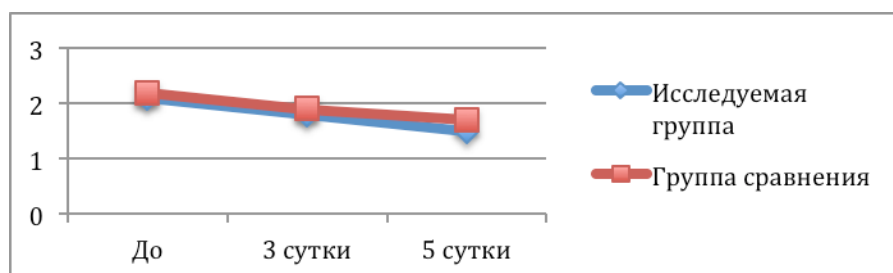


Рис.44. Результаты определения упрощенного индекса гигиены ОНИ-S на 5 сутки

Упрощенный индекс гигиены ОНI-S в исследуемой группе составил  $1,5 \pm 0,11$  (снижение на 28,57 %), в группе сравнения –  $1,7 \pm 0,15$  (снижение на 22,72 %).

Индекс РМА на 5 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $41,5 \pm 3,9\%$  (снижение на 13,8 %), в группе сравнения -  $44,3 \pm 4,1\%$  (снижение на 12,1 %) (рис.45).

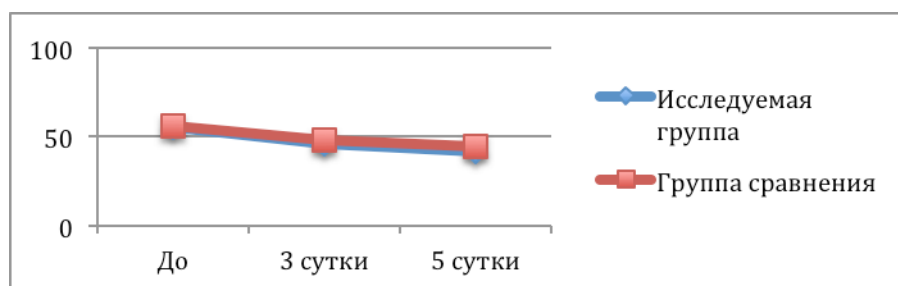


Рис.45. Результаты определения индекса РМА на 5 сутки

ПИ на 5 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $2,8 \pm 0,9$  (снижение на 0,45 балла), в группе сравнения -  $3,1 \pm 0,83$  (снижение на 0,37 балла) (рис.46).

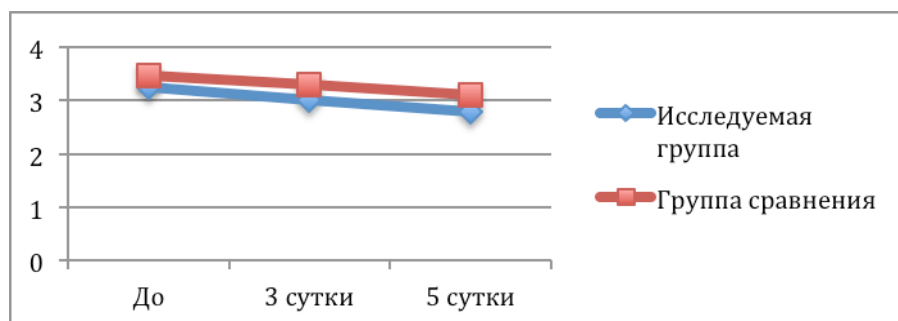


Рис.46. Результаты определения ПИ на 5 сутки

### Оценка состояния пациентов с использованием ВАШ боли

В исследуемой группе на 5 сутки проведения комплексного лечения показатель ВАШ боли составил 0 баллов, что соответствует полному отсутствию болевых ощущений в пораженной области (снижение на 6,33 балла); в группе сравнения –  $1,1 \pm 0,09$  балла (снижение на 5,21 балла) (рис.47).

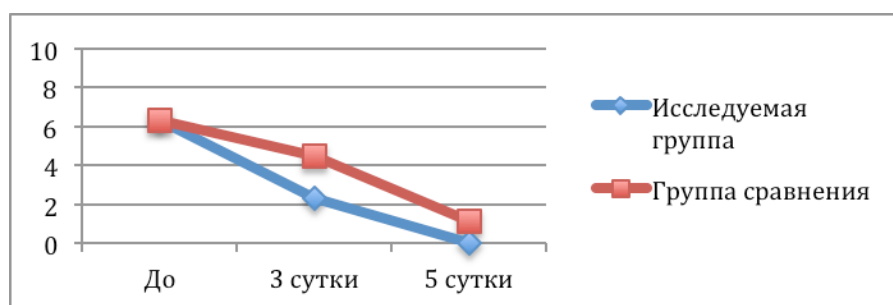


Рис.47. Результаты оценки состояния пациентов с использованием ВАШ боли на 5 сутки

Таким образом, к 5 суткам комплексного лечения в исследуемой группе наблюдалась полная нормализация состояния пациентов по данному показателю; в группе сравнения – достоверное улучшение состояния пациентов.

#### Оценка КЖ пациентов с помощью опросника ОНIP-49-RU

На 5 сутки комплексного лечению всех пациентов отмечалось улучшение КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем, по результатам анализа данных опросника ОНIP-49-RU (рис.48).

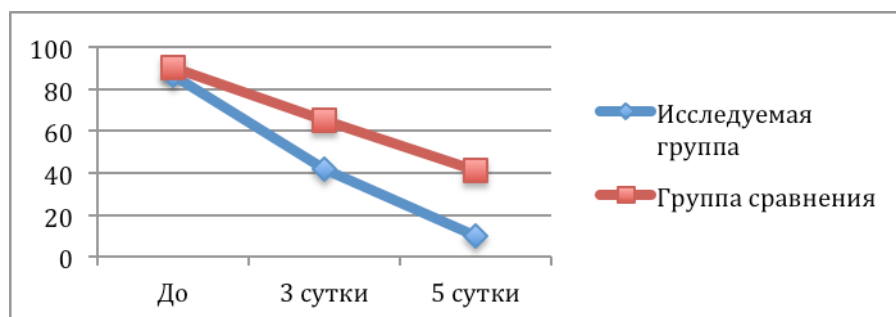


Рис.48. Результаты оценки КЖ пациентов с помощью опросника ОНIP-49-RU на 5 сутки

В исследуемой группе на 5 сутки наблюдения показатель ОНIP-49-RU составил  $10,1 \pm 1,0$ ; в группе сравнения –  $41,3 \pm 4,1$ . В исследуемой группе были достигнуты наивысшие результаты оценки уровня КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем. В группе сравнения данный суммарный балл сохранялся за счет отметок по шкалам «Психологический дискомфорт», «Социальная нетрудоспособность», что обусловлено сохранением вторичных

патологических элементов на красной кайме губ. Шкала «Физический дискомфорт» практически не накладывала отпечатка на полученный результат в связи со снижением ощущений боли, зуда и жжения у пациентов.

### **Оценка функционального состояния тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии**

Показатель перфузии на 5 сутки в исследуемой группе был равен  $29,14 \pm 0,67$  пф.ед. (повышение на 3,1 пф.ед.), в группе сравнения -  $25,97 \pm 0,71$  пф.ед. (повышение на 1,96 пф.ед.) (рис.49).

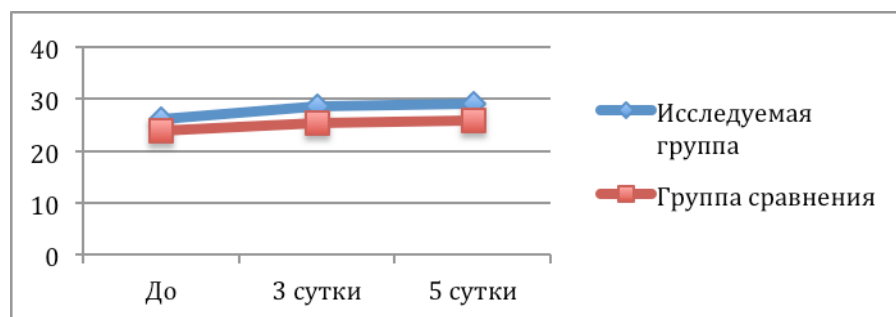


Рис.49. Результаты определения показателя перфузии на 5 сутки, пф.ед.

Данные, полученные в результате основных и дополнительных методов оценки состояния полости рта пациентов обеих групп, свидетельствуют о положительной динамике в состоянии больных и эффективности проводимого комплексного лечения. В исследуемой группе наблюдалась более высокая скорость заживления патологических элементов по сравнению с группой сравнения; к 5 суткам было достигнуто полное разрешение эрозий и корочек. Вместе с этим, у пациентов обеих групп, по-прежнему, наблюдалось сохранение воспаления в тканях пародонта. Гигиеническое состояние требовало коррекции.

### **Результаты клинического обследования через 7 дней**

На 7 сутки после наблюдения пациенты обеих группы жалоб не предъявляли (рис.50).

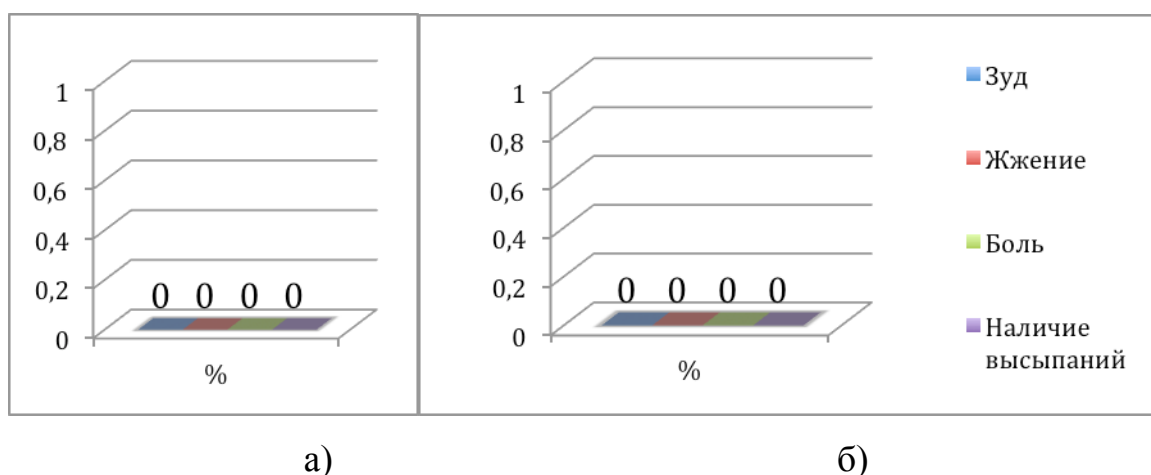


Рис.50. Жалобы, предъявляемые пациентами на 7 сутки:

а) исследуемая группа; б) группа сравнения

При внешнем осмотре и осмотре полости рта пациентов обеих групп первичных и вторичных морфологических элементов выявлено не было. СОР была бледно-розовой, блестящей, влажной, без видимых патологических изменений.

#### Индексная оценка стоматологического статуса пациентов

Результаты индексной оценки уровня гигиены полости рта на 7 сутки свидетельствуют о достижении удовлетворительного уровня гигиены полости рта в обеих группах (Рис.51).

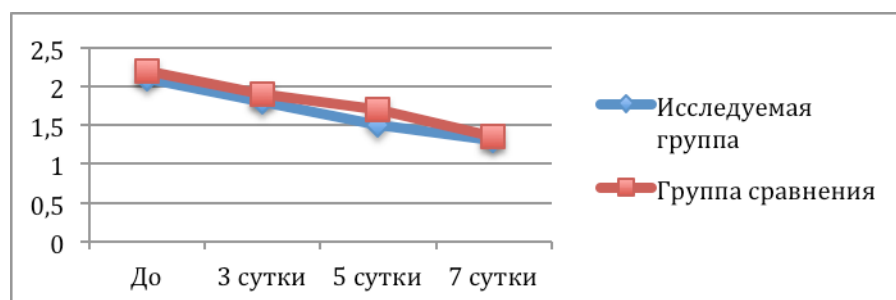


Рис.51. Результаты определения упрощенного индекса гигиены ОHI-S на 7 сутки

Упрощенный индекс гигиены ОHI-S в исследуемой группе составил  $1,3 \pm 0,04$  (снижение на 38,09%), в группе сравнения –  $1,35 \pm 0,09$  (снижение на 35,7%).

Индекс РМА на 7 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $37,3 \pm 3,1\%$  (снижение на 18%), в группе сравнения -  $40,1 \pm 3,9\%$  (снижение на 16,3%) (рис.52).

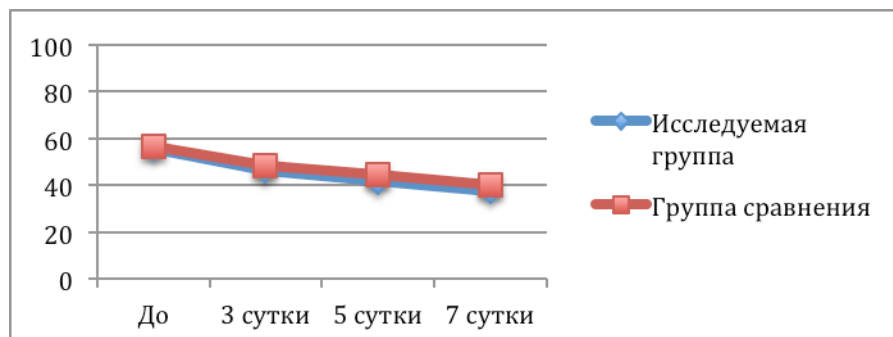


Рис.52. Результаты определения индекса РМА на 7 сутки

ПИ на 7 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $2,65 \pm 0,75$  (снижение на 0,6 балла), в группе сравнения -  $2,9 \pm 0,76$  (снижение на 0,57 балла) (рис.53).

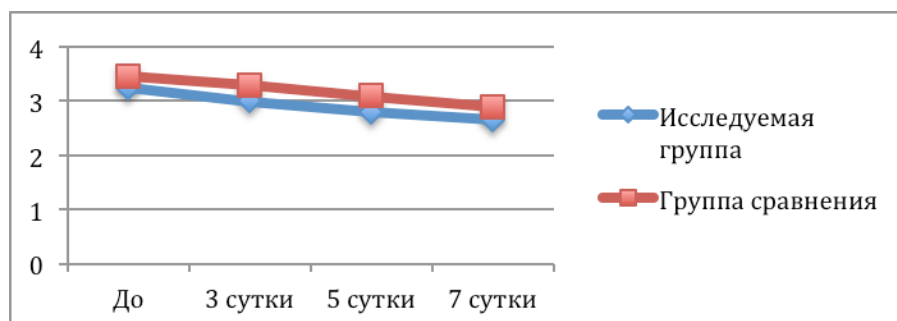


Рис.53. Результаты определения ПИ на 7 сутки

### Оценка состояния пациентов с использованием ВАШ боли

К 7 суткам комплексного лечения простого герпеса губ в обеих группах показатель ВАШ боли составил 0 баллов, что свидетельствует о полном купировании болевых ощущений и согласуется с данными анамнеза (рис.54).



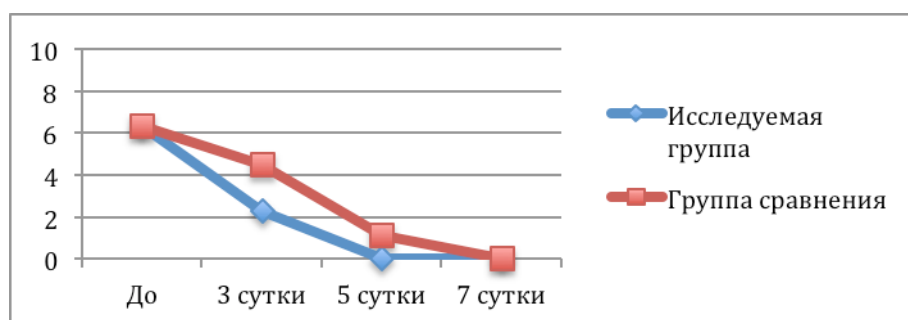


Рис.54. Результаты оценки состояния пациентов с использованием ВАШ боли на 7 сутки

Таким образом, на 7 сутки комплексного лечения в обеих группах наблюдалась полная нормализация состояния пациентов по данному показателю.

#### Оценка КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU

Оценка КЖ на 7 сутки с помощью опросника ОНП-49-RU также подтверждает положительный эффект проводимого комплексного лечения в обеих группах (рис.55).

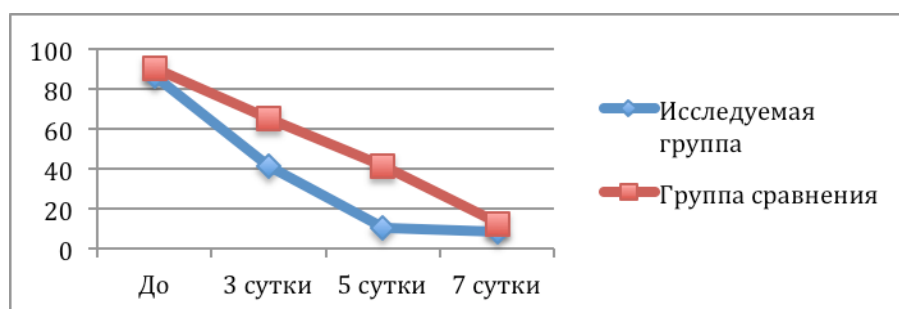


Рис.55. Результаты оценки КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU на 7 сутки

К 7 суткам наблюдения показатель ОНП-49-RU в исследуемой группе составил  $8,2 \pm 0,9$ , в группе сравнения –  $12,4 \pm 1,6$ . В обеих исследуемых группах данный суммарный балл сохранялся за счет отметок по шкалам «Психологический дискомфорт». Шкала «Физический дискомфорт» на данном этапе исследования не оказывала влияния на полученный результат в связи с купированием ощущений боли, зуда, жжения у пациентов, а также отсутствием патологических элементов.

## Оценка функционального состояния тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии

Показатель перфузии на 7 сутки в исследуемой группе был равен  $30,19 \pm 0,62$  пф.ед. (повышение на 4,15 пф.ед.), в группе сравнения -  $27,26 \pm 0,59$  пф.ед. (повышение на 3,25 пф.ед.) (рис.56).

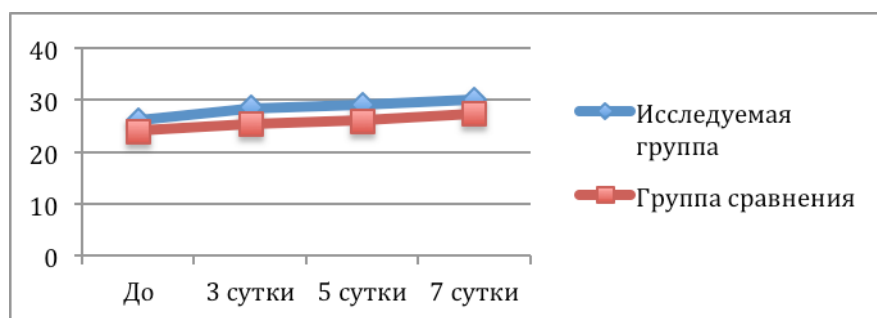


Рис.56. Результаты определения показателя перфузии на 7 сутки, пф.ед.

Таким образом, данные, полученные в результате клинической оценки состояния пациентов обеих групп, свидетельствуют о полном заживлении патологических элементов у всех больных. Вместе с этим, у пациентов исследуемой группы наблюдалось достоверно более быстрое улучшение по показателям индексной оценки по сравнению с пациентами группы сравнения.

### Результаты клинического обследования через 14 дней

Через 2 недели после начала комплексного лечения пациенты, принявшие участие в исследовании, жалоб не предъявляли (рис.57).

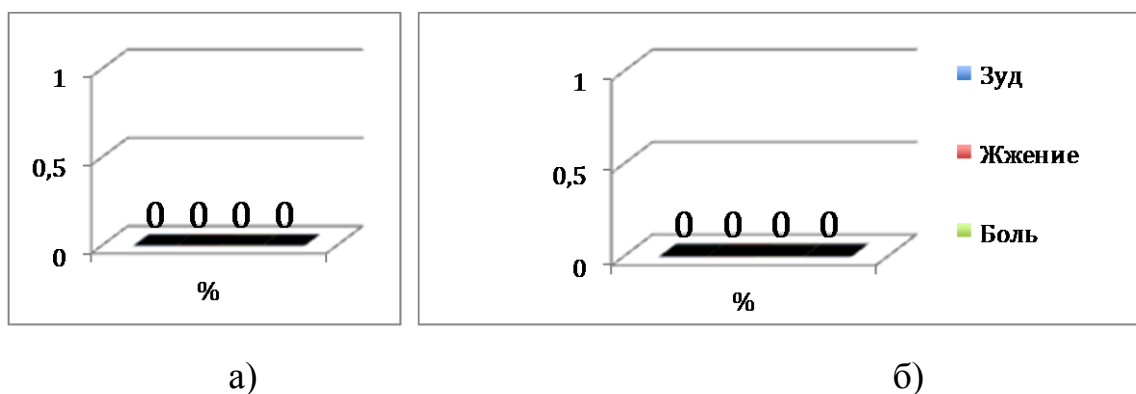


Рис.57. Жалобы, предъявляемые пациентами на 14 сутки:

а) исследуемая группа; б) группа сравнения

При внешнем осмотре и осмотре полости рта пациентов обеих групп красная кайма губ была без видимых патологических изменений; СОР была бледно-розовой, блестящей, влажной, без видимых патологических изменений. Таким образом, на 14 сутки наблюдения у всех пациентов отмечалась ремиссия.

### Индексная оценка стоматологического статуса пациентов

Результаты индексной оценки уровня гигиены полости рта на 14 сутки свидетельствуют о достижении хорошего уровня гигиены полости рта в обеих группах. Упрощенный индекс гигиены ОНI-S в исследуемой группе составил  $0,51 \pm 0,04$ , в группе сравнения –  $0,49 \pm 0,09$  (рис.58, табл.13).

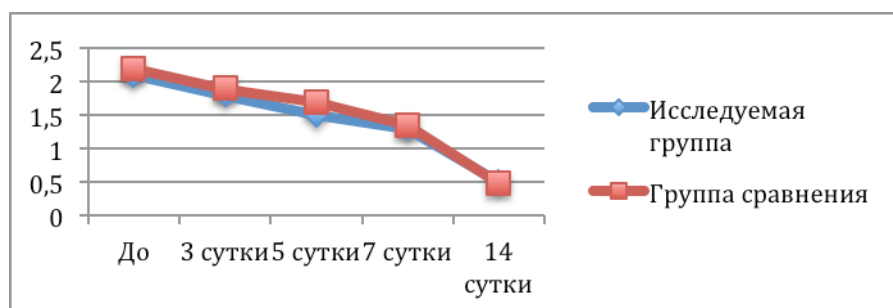


Рис.58. Результаты определения упрощенного индекса гигиены ОНI-S на 14 сутки

Индекс РМА на 14 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $34,1 \pm 2,9\%$ , в группе сравнения -  $35,0 \pm 3,1\%$  (рис.59, табл.14).

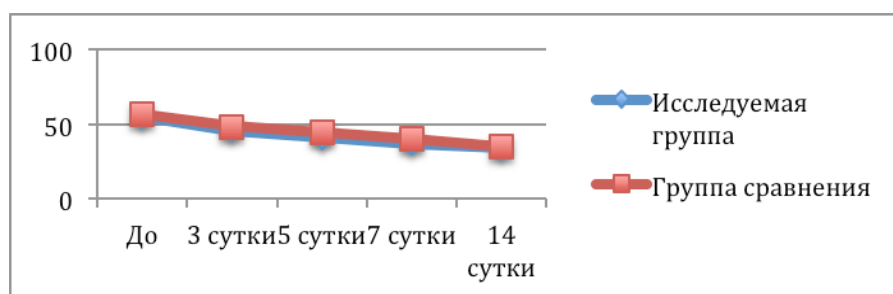


Рис.59. Результаты определения индекса РМА на 14 сутки

ПИ на 14 сутки комплексного лечения в исследуемой группе был равен  $2,4 \pm 0,77$  (снижение на 0,85 балла), в группе сравнения -  $2,8 \pm 0,8$  (снижение на 0,67 балла) (рис. 60, табл. 15).

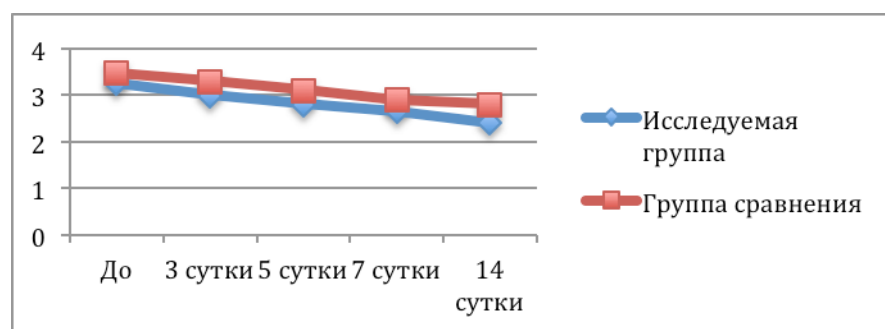


Рис.60. Результаты определения ПИ на 14 сутки

### Оценка состояния пациентов с использованием ВАШ боли

Через 2 недели после начала комплексного лечения простого герпеса губ показатель ВАШ боли сохранялся на уровне 0 баллов, что согласуется с данными основных методов обследования и подтверждает достижение ремиссии (рис. 61, табл. 11).

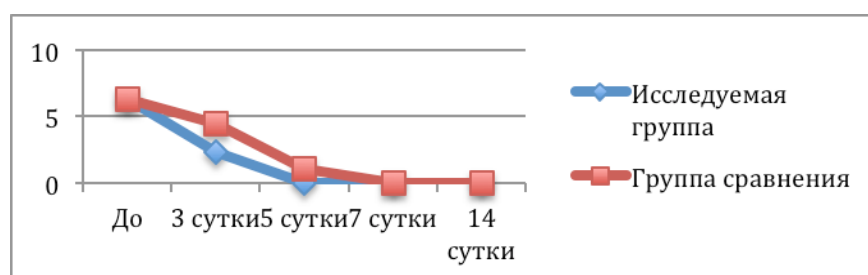


Рис.61. Результаты оценки состояния пациентов с использованием ВАШ боли на 14 сутки

### Оценка КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU

На 14 сутки наблюдения за пациентами обеих групп было установлено дальнейшее улучшение КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем, по данным опросника ОНП-49-RU. К 14 суткам данный показатель в исследуемой группе составил  $5,1 \pm 0,4$ , в группе сравнения –  $5,4 \pm 0,6$  (рис. 62, табл. 12).

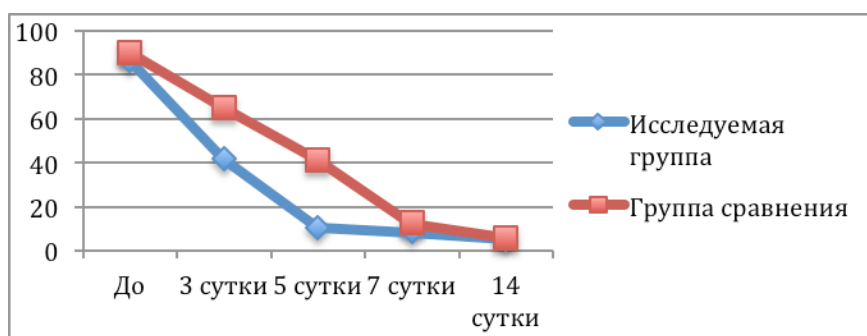


Рис.62. Результаты оценки КЖ пациентов с помощью опросника OHIP-49-RU на 14 сутки

### Оценка функционального состояния тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии

Показатель перфузии на 14 сутки в исследуемой группе был равен  $32,76 \pm 0,73$  пф.ед. (повышение на 6,72 пф.ед.), в группе сравнения-  $29,86 \pm 0,67$  пф.ед. (повышение на 5,85 пф.ед.) (рис.63, табл.16).

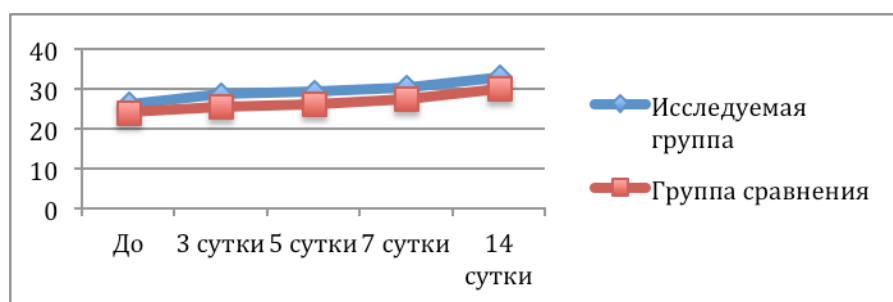


Рис.63. Результаты определения показателя перфузии на 14 сутки, пф.ед.

Таким образом, на 14 сутки после начала комплексного лечения простого герпеса губ данные клинического обследования пациентов свидетельствуют о состоянии ремиссии в обеих группах.

Таблица 11

Изменение показателя ВАШ боли у пациентов в течение периода наблюдения

	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки	P
Исследуемая группа	$6,33 \pm 0,03$	$2,30 \pm 0,02$	0	0	0	$P \leq 0,05$
Группа сравнения	$6,31 \pm 0,05$	$4,50 \pm 0,05$	$1,10 \pm 0,09$	0	0	$P \leq 0,05$

Изменение показателя опросника ОНП-49-RU у пациентов в течение периода наблюдения

	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14сутки	P
Исследуемая группа	86,50±7,80	41,60±5,10	10,10±1,00	8,20±0,90	5,10±0,40	P≤0,05
Группа сравнения	90,10±8,00	61,50±6,20	41,30±4,10	12,40±1,60	5,40±0,60	P≤0,05

Таблица 13

Изменение значений УИГ у пациентов в течение периода наблюдения

	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки	P
Исследуемая группа	2,10±0,21	1,80±0,16	1,50±0,11	1,30±0,04	0,51±0,04	P≤0,05
Группа сравнения	2,20±0,23	1,90±0,20	1,70±0,15	1,35±0,09	0,49±0,09	P≤0,05

Таблица 14

Изменение значений индекса PMA у пациентов в течение периода наблюдения

	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки	P
Исследуемая группа	55,30±4,64	46,10±4,45	41,50±3,90	37,30±3,10	34,10±2,90	P≤0,05
Группа сравнения	56,40±4,54	48,20±4,34	44,30±4,10	40,10±3,90	35,00±3,10	P≤0,05

Таблица 15

Изменение значений ПИ у пациентов в течение периода наблюдения

	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки	P
Исследуемая группа	3,25±0,89	3,00±0,85	2,80±0,90	2,65±0,75	2,40±0,77	P≤0,05
Группа сравнения	3,47±0,90	3,30±0,70	3,10±0,83	2,90±0,76	2,80±0,80	P≤0,05

Таблица 16

Изменение значений показателя перфузии у пациентов в течение периода наблюдения

	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки	P
Исследуемая группа	26,04±0,54	28,54±0,53	29,14±0,67	30,19±0,62	32,76±0,73	P≤0,05
Группа сравнения	24,01±0,64	25,39±0,51	25,97±0,71	27,26±0,59	29,86±0,67	P≤0,05

## Результаты лабораторного исследования

### Результаты исследования мазка эпителия слизистой оболочки рта методом реакции иммунофлюоресценции

При исследовании мазков с СОР пациентов в РИФ выявлены антигены ВПГ 1 типа в 100% случаев. У всех пациентов в препаратах содержалось не менее трех клеток с флюоресцирующими включениями (градация интенсивности свечения: +, ++, +++), что позволяло судить о положительном результате реакции (Рис.64).

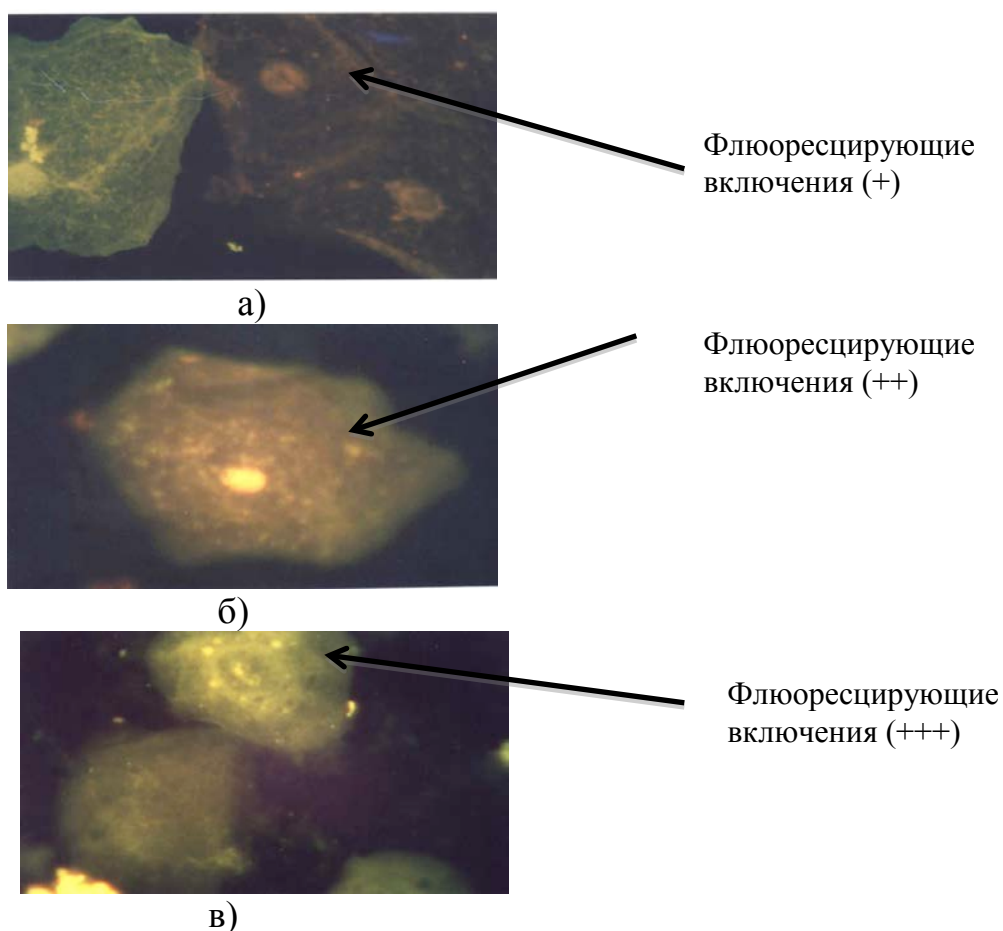


Рис.64. Флюоресцирующие включения вирусных частиц в эпителиальных клетках: а) интенсивность свечения +; б) интенсивность свечения ++; в) интенсивность свечения +++

Наличие антигенов к ВПГ 1 типа являлось ключевым моментом постановки окончательного диагноза и критерием включения пациентов в исследование. Пациенты, в мазке которых искомым антигенов обнаружено не было, исключались из исследования.

Таким образом, результаты исследования мазка эпителия СОР пациентов обеих исследуемых групп методом РИФ позволили подтвердить предварительный и поставить окончательный диагноз «Простой герпес губ».

### Результаты исследования свойств ротовой жидкости

#### Результаты исследования свойств ротовой жидкости до комплексного лечения

##### Общие показатели РЖ

Результаты анализа физико-химических показателей РЖ пациентов обеих групп до лечения свидетельствуют о наличии у них активного воспалительного процесса в полости рта (рис. 65, 66, 67).

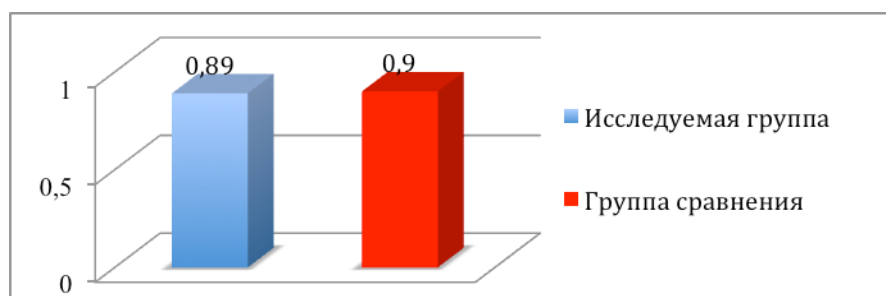


Рис.65. Результаты определения общего белка в РЖ до комплексного лечения, г/л

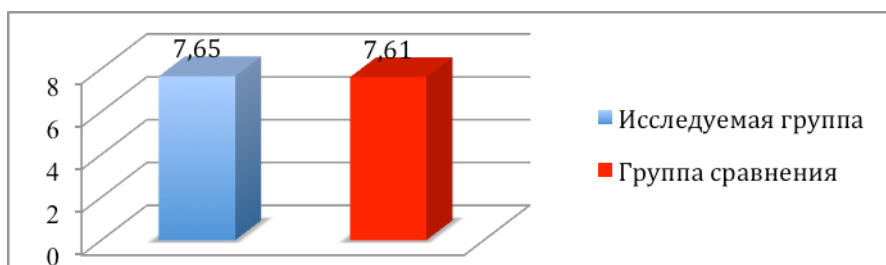


Рис.66. Результаты определения рН в РЖ до комплексного лечения

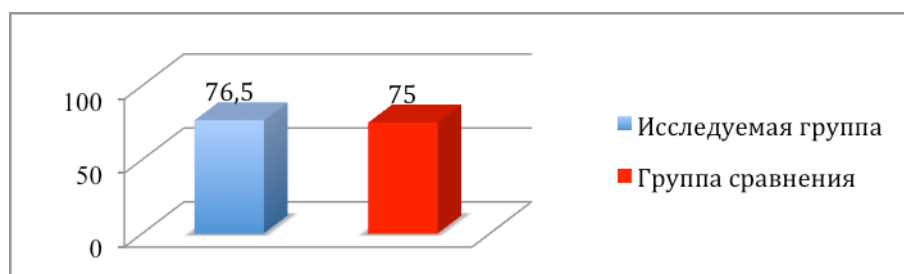


Рис.67. Результаты определения количества лейкоцитов в РЖ до комплексного лечения, клеток/мкл



Анализ общих показателей РЖ пациентов обеих групп свидетельствует о появлении у них таких неспецифических признаков воспаления, как увеличение количества лейкоцитов, повышение содержания общего белка. Кроме того, получены данные о снижении рН РЖ пациентов с обострением герпетической инфекции, что также свидетельствует о воспалительном процессе. Вместе с этим достоверных отличий между исследуемой группой и группой сравнения по данным показателям установлено не было, что подтверждает сопоставимость набранных групп.

### Иммунологические показатели РЖ

Изменения иммунологических показателей в РЖ пациентов также подтверждают наличие у них воспалительного процесса в полости рта. В частности, в РЖ пациентов с проявлениями герпетической инфекции наблюдается увеличение содержания ЛФ и повышение концентрации SIgA (Рис. 68, 69).

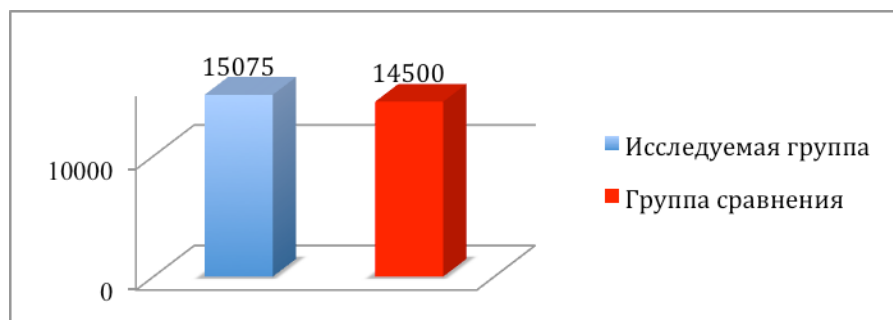


Рис.68. Результаты определения ЛФ в РЖ до комплексного лечения, нг/мл

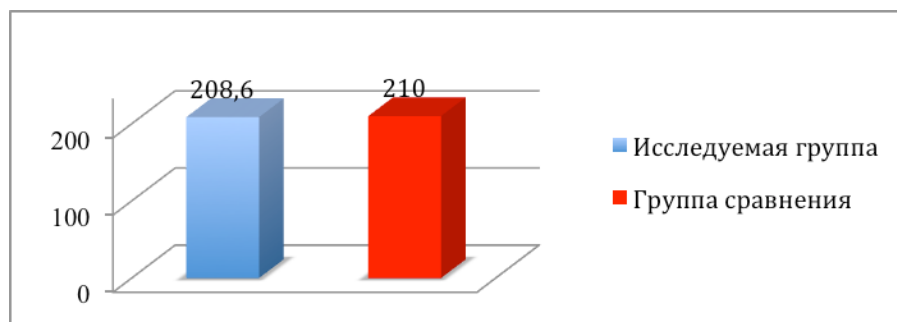


Рис.69. Результаты определения SIgA в РЖ до комплексного лечения, мг/мл

При этом установлено, что концентрация  $\alpha$ -ИФ (основного фактора противовирусной защиты) у пациентов с герпетическим поражением красной каймы губ не возрастала (Рис.70).

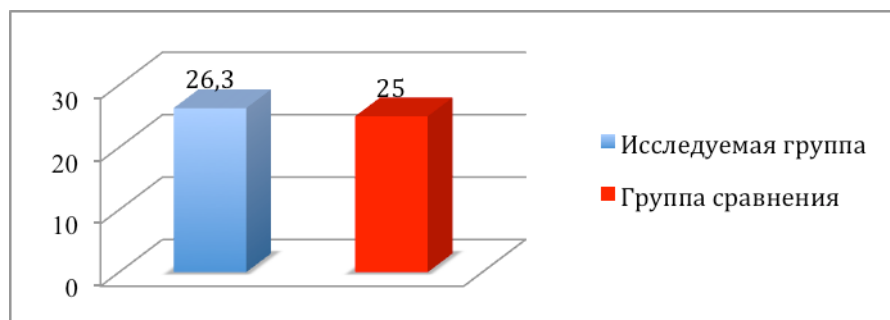


Рис.70. Результаты определения  $\alpha$ -ИФ в РЖ до комплексного лечения, пг/мл

Возможно, отсутствие повышения уровня ИФ в РЖ косвенно отражает состояние сниженной иммунореактивности и определяет возможность развития патологического процесса.

Таким образом, результаты исследования общих и иммунологических показателей РЖ пациентов обеих групп до комплексного лечения подтверждают наличие у них воспалительного процесса в полости рта. Сходные значения изучаемых показателей свидетельствуют о сопоставимости групп. Кроме того, анализ иммунологических показателей секреторного иммунитета позволяет сделать вывод об снижении способности к адаптивному местному иммунному ответу у таких пациентов.

### Результаты исследования свойств ротовой жидкости после комплексного лечения

#### Общие показатели РЖ

Анализ динамики общих показателей РЖ свидетельствует об уменьшении воспаления в полости рта пациентов обеих групп (рис. 71, 72, табл. 17).

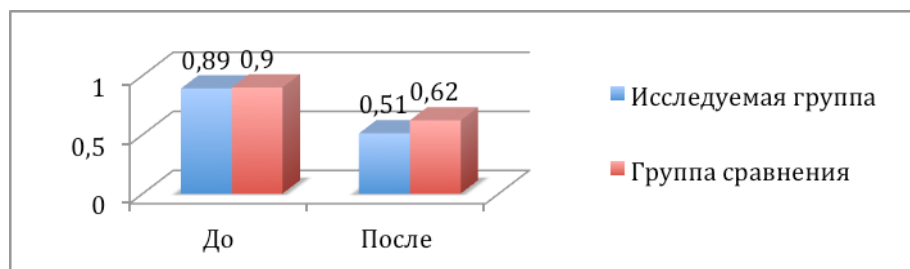


Рис.71. Изменение содержания общего белка в РЖ пациентов, г/л

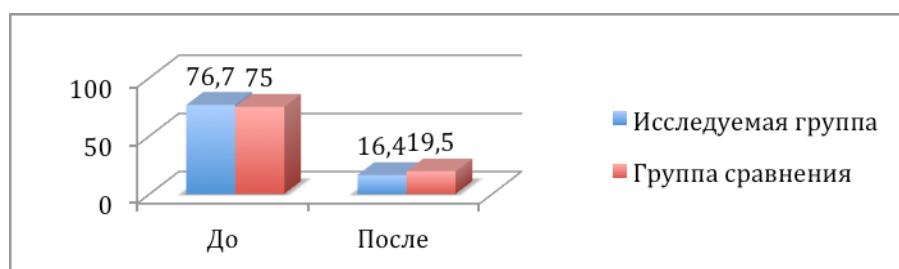


Рис.72. Изменение содержания лейкоцитов в РЖ пациентов, клеток/мкл

Таблица 17

## Общие показатели РЖ пациентов до и после комплексного лечения

Показатели		До	После	P
Общий белок, г/л	Исследуемая группа	0,89±0,07	0,51±0,05	P≤0,05
	Группа сравнения	0,90±0,10	0,62±0,06	P≤0,05
Удельный вес,	Исследуемая группа	1009,90±0,41	1008,30±0,45	P≤0,05
	Группа сравнения	1010,20±0,45	1008,20±0,42	P≤0,05
Лейкоциты, клеток/мкл	Исследуемая группа	76,70±2,90	16,40±0,90	P≤0,05
	Группа сравнения	75,00±2,30	19,50±1,0	P≤0,05
рН	Исследуемая группа	7,65±0,25	7,41±0,20	P≤0,05
	Группа сравнения	7,61±0,25	7,44±0,22	P≤0,05

Установлено, что в обеих группах произошло уменьшение содержания общего белка в РЖ. Показатель содержания лейкоцитов также наглядно отражал угасание воспалительного процесса в полости рта пациентов обеих групп. Вместе с этим установлено, что уменьшение содержания общего белка в РЖ у пациентов исследуемой группы составило 42,7%, у пациентов группы сравнения – 31,1%. Содержание лейкоцитов в РЖ в исследуемой группе снизилось в 4,68 раза, в группе сравнения – 3,85 раза (табл.17).

Таким образом, наиболее быстрое и выраженное снижение признаков местного воспалительного процесса в полости рта наблюдалось у пациентов

исследуемой группы по отношению к группе сравнения, что говорит о большей эффективности проводимого комплексного лечения в данной группе.

### Иммунологические показатели РЖ

Изменения иммунологических показателей РЖ соответствуют изменениям общих показателей (рис.73, 74, табл.18).

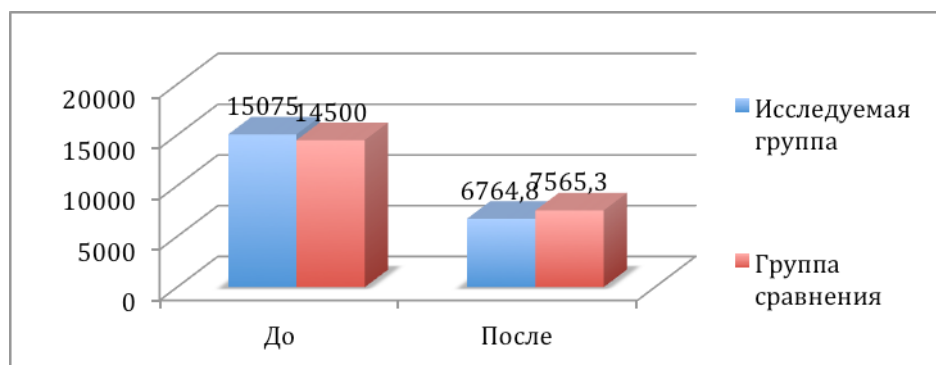


Рис.73. Изменение содержания ЛФ в РЖ пациентов, нг/мл

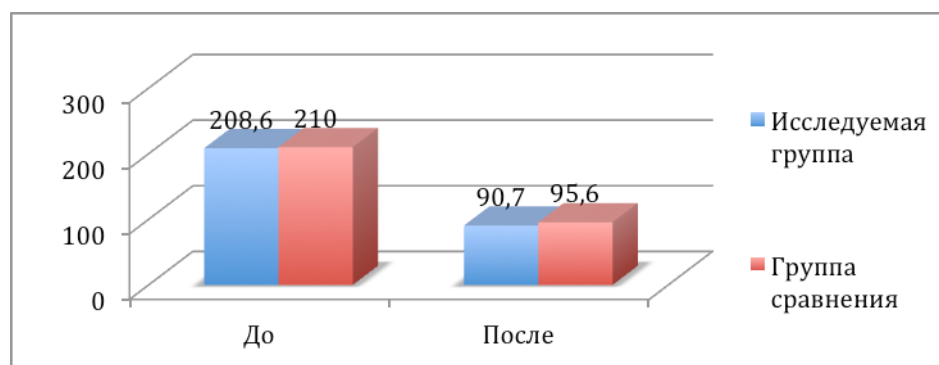


Рис.74. Изменение содержания SIgA в РЖ пациентов, мг/мл

Таблица 18

Иммунологические показатели РЖ пациентов до и после комплексного лечения

Показатели		До	После	P
ЛФ, нг/мл	Исследуемая группа	15075,0±3032,70	6764,80±1104,30	P≤0,05
	Группа сравнения	14500,0±2052,60	7565,30±1006,00	P≤0,05
SIgA, мг/мл	Исследуемая группа	208,60±36,10	90,70±15,10	P≤0,05
	Группа сравнения	210,00±34,60	95,60±25,40	P≤0,05
а-ИФ, пг/мл	Исследуемая группа	26,30±7,90	23,80±5,60	P≤0,05
	Группа сравнения	25,00±6,40	23,20±2,30	P≤0,05

В результате проведенного лечения наблюдалось снижение уровня ЛФ и SIgA в РЖ пациентов обеих групп. Так, в результате проведенного лечения снижение уровня ЛФ в РЖ пациентов исследуемой группы составило 2,23 раза, в группе сравнения – 1,95 раза. Уровень SIgA в исследуемой группе понизился в 2,29 раза, в группе сравнения – 2,19 раза (табл.18).

Отмеченные изменения иммунологических показателей РЖ (ЛФ и SIgA) отражают снижение явлений воспаления у пациентов обеих групп в результате проведенного комплексного лечения. Кроме того, более детальный анализ данных показателей отражает большую скорость снижения показателей воспалительного процесса в исследуемой группе, а значит, и большую эффективность лечения, назначенного пациентам исследуемой группы.

Вместе с этим изменения уровня а-ИФ в результате назначенного комплексного лечения не столь наглядно отражают сокращение признаков воспаления в полости рта (рис.75).

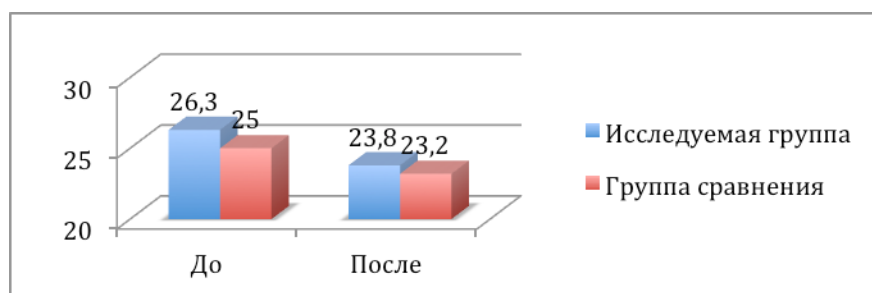


Рис.75. Изменение содержания ИФ-α в РЖ пациентов, пг/мл

У пациентов исследуемой группы снижение а-ИФ составило 9,5%, у пациентов группы сравнения – 7,2%. Таким образом, динамика изменения концентрации а-ИФ у пациентов с герпетическим поражением красной каймы губ свидетельствует о несостоятельности местного иммунного ответа у всех пациентов.

Таким образом, нормализация показателей РЖ пациентов обеих групп в течение периода наблюдения свидетельствует об эффективности проводимого комплексного лечения. При этом установлено, что скорость изменения анализируемых показателей была выше в исследуемой группе по сравнению с

группой сравнения, что говорит о большей эффективности проводимого в ней комплексного лечения простого герпеса губ.

Вместе с этим установлена важная особенность местного иммунитета пациентов с простым герпесом губ, которая состоит в отсутствии повышения содержания а-ИФ в РЖ. Данный факт свидетельствует о несостоятельности местного иммунного ответа у больных с герпесвирусной инфекцией.

## Результаты гематологического и биохимического анализа

### Результаты гематологического и биохимического анализа до комплексного лечения

#### Общий анализ крови

Показатели общего анализа крови пациентов обеих групп до комплексного лечения отражают наличие воспалительного процесса в организме (табл.19). Об этом свидетельствует появление таких признаков, как повышение количества лейкоцитов и увеличение СОЭ относительно физиологических норм (рис.76, 77).

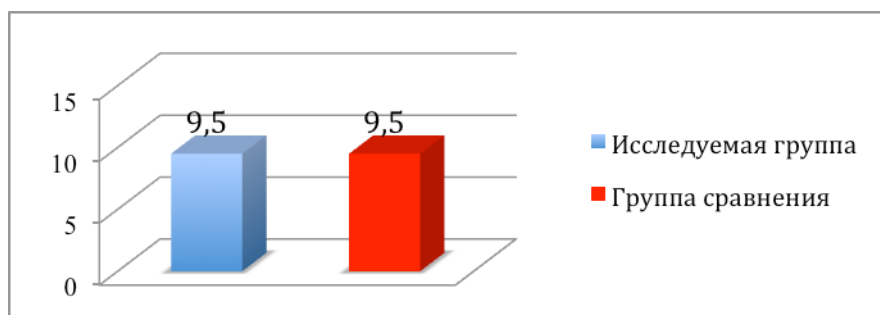


Рис.76.Количество лейкоцитов в крови пациентов до комплексного лечения, \*10<sup>9</sup>л

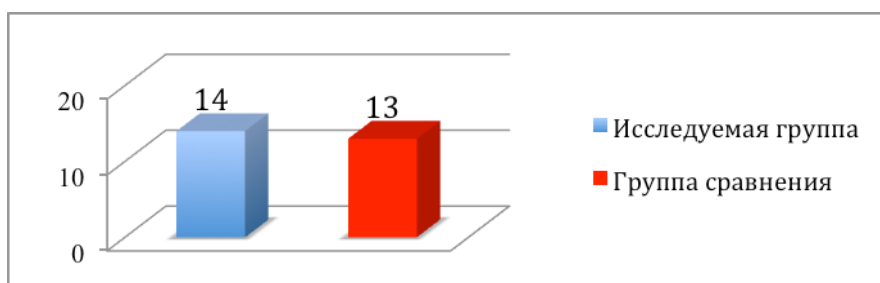


Рис.77.СОЭ в крови пациентов до комплексного лечения, мм/ч

Вместе с этим достоверных отличий по данным показателям между пациентами обеих групп установлено не было, что говорит об их сопоставимости (табл.19).

По показателям уровня эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов отклонения от норм обнаружено не было (табл.19).

### **Биохимический анализ крови**

Показатели биохимического анализа крови находились в пределах физиологических норм, что подтверждает отсутствие у пациентов, включенных в исследование, декомпенсированной соматической патологии. Достоверных отличий по показателям биохимического анализа крови между обеими группами установлено не было (табл.20).

### **Результаты гематологического и биохимического анализа после**

#### **комплексного лечения**

#### **Общий анализ крови**

Результаты общего анализа крови пациентов по окончании периода наблюдения свидетельствуют о достоверном снижении показателей, отражающих воспалительный процесс (табл. 19, рис. 78, 79).

Таблица 19

Показатели общего анализа крови пациентов исследуемых групп до и после комплексного лечения

Показатели	Исследуемая группа		Группа сравнения		P
	До	После	До	После	
Эритроциты *10 <sup>12</sup> /л	4,70±0,90	4,60±0,80	4,50±0,90	4,60±0,80	P≤0,05
Гемоглобин, г/мл	112,0±9,10	111,00±7,20	116,0±8,80	117,0±7,50	P≤0,05
Цветной показатель	0,71±0,04	0,72±0,06	0,77±0,06	0,76±0,07	P≤0,05
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	311,0±20,50	311,00±19,60	308,0±19,90	310,0±20,10	P≤0,05
Лейкоциты *10 <sup>9</sup> /л	9,50±3,60	7,60±3,30	9,50±4,10	7,70±3,90	P≤0,05
СОЭ, мм/ч	14,00±2,10	10,00±1,90	13,00±2,60	10,00±2,00	P≤0,05

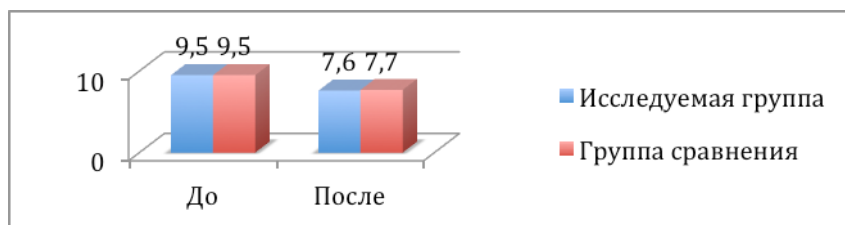


Рис.78. Изменение количества лейкоцитов в крови пациентов,  $\cdot 10^9/\text{л}$

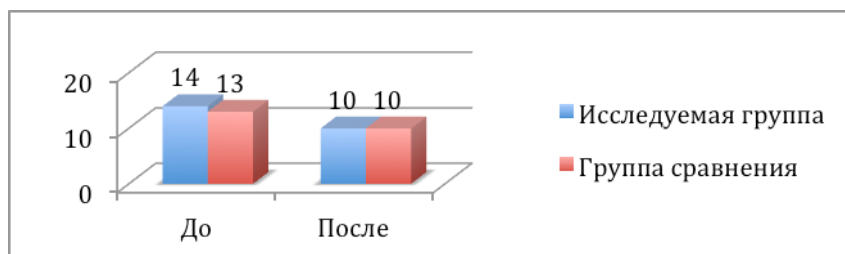


Рис.79. Изменение СОЭ в крови пациентов, мм/ч.

В частности, установлено достоверное уменьшение количества лейкоцитов и снижение СОЭ у пациентов обеих групп. При этом в исследуемой группе снижение лейкоцитоза составило 20,0%, в группе сравнения – 18,1%. Кроме того, показатель СОЭ в исследуемой группе снизился на 28,6%, в группе сравнения – на 23,07% к концу периода наблюдения (табл.19).

Таким образом, результаты общего анализа крови пациентов свидетельствуют о снижении уровня неспецифических показателей воспаления, а значит, подтверждают эффективность проводимого комплексного лечения в обеих группах. Достоверных отличий между группами не обнаружено.

### **Биохимический анализ крови**

Результаты биохимического анализа крови пациентов обеих групп после комплексного лечения соответствовали физиологическим нормам. Показатели, характеризующие углеводный, липидный и белковый обмен находились в общепринятых рамках. Уровень показателей биохимического анализа крови оставался без изменений в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения (табл. 20).



Показатели биохимического анализа крови пациентов исследуемых групп до и после комплексного лечения

Показатели	Исследуемая группа		Группа сравнения		P
	До	После	До	После	
АСТ, ммоль/л.ч.	39,50±2,60	37,30±3,10	38,70±3,00	37,60±3,20	P≤0,05
АЛТ, ммоль/л.ч.	36,90±16,50	36,40±2,90	38,10±3,70	37,00±2,90	P≤0,05
Холестерин, ммоль/л	4,50±0,60	4,60±0,90	4,60±0,70	4,60±0,70	P≤0,05
Общий белок, г/л	78,0±2,50	75,0±2,10	80,00±2,90	76,0±3,00	P≤0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,00±0,50	4,10±0,60	4,10±0,40	4,20±0,40	P≤0,05
Мочевина, ммоль/л	3,70±0,20	3,70±0,10	3,70±0,20	3,60±0,15	P≤0,05

Таким образом, результаты биохимического анализа крови после проведения комплексного лечения находились в пределах физиологических норм, что говорит о соматической сохранности всех пациентов. Показателей, выявляющих различия между группами, в биохимическом анализе крови выявлено не было. Отсутствие отклонений по данным показателям косвенно подтверждает эффективность лечения в обеих группах.

### 4.3. Результаты динамического наблюдения

#### Результаты диспансерного наблюдения через 3 месяца

В течение 3 месяцев наблюдения в исследуемой группе рецидив простого герпеса губ наблюдался у 12% пациентов, в группе сравнения – у 36% пациентов (рис. 80).

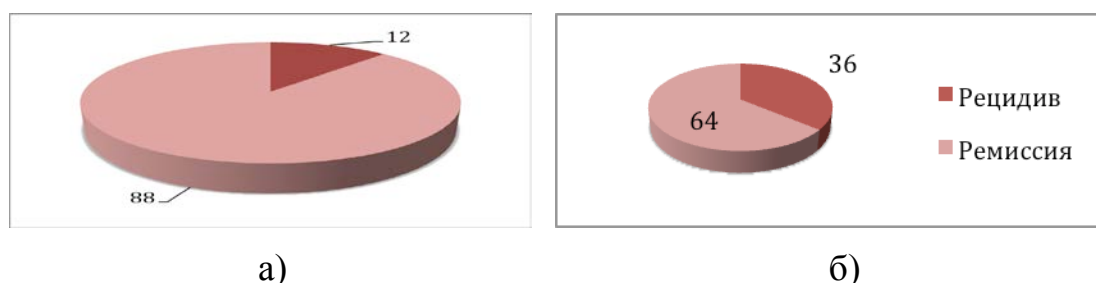


Рис.80. Доля пациентов с рецидивированием простого герпеса губ в течение первых 3 месяцев диспансерного наблюдения: а) исследуемая группа; б) группа сравнения

Данные, касающиеся изменения частоты рецидивирования настоящего заболевания на протяжении 3-х месяцев диспансерного наблюдения, свидетельствуют о снижении частоты рецидивирования в исследуемой группе на 6%, в группе сравнения – на 2% по сравнению с данными обследования пациентов до назначения комплексного лечения.

Пациенты обеих групп отметили сокращение продолжительности периодов обострения и увеличение продолжительности периодов ремиссии (рис. 81).

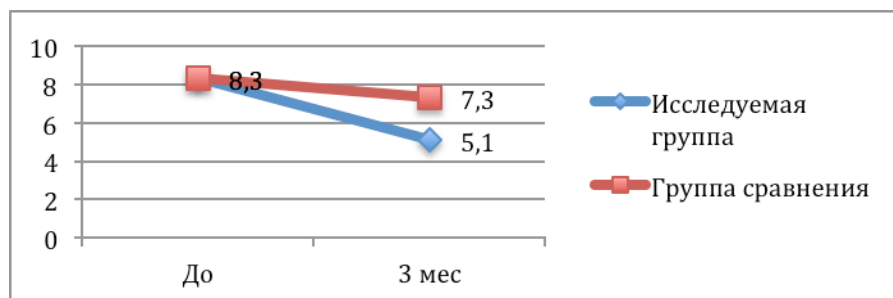


Рис.81. Сокращение продолжительности периода обострения в течение первых 3 месяцев наблюдения

Продолжительность периода обострения через 3 месяца наблюдения в исследуемой группе составила  $5,1 \pm 0,5$  дней; в группе сравнения –  $7,3 \pm 0,9$  дней.

Кроме того, у пациентов обеих групп отмечалось уменьшение площади поражения красной каймы губ и величины развивавшихся патологических элементов. Пузырьки и эрозии развивались на тех же «излюбленных» местах локализации, но характеризовались меньшими размерами. Размер патологических элементов в исследуемой группе составил  $3,12 \pm 0,2$  мм, что на 10% меньше, чем в группе сравнения.

### Результаты диспансерного наблюдения через 6 месяцев

В течение 6 месяцев наблюдения в исследуемой группе рецидив заболевания отмечался у 18% пациентов, в группе сравнения – у 64% пациентов (рис.82).

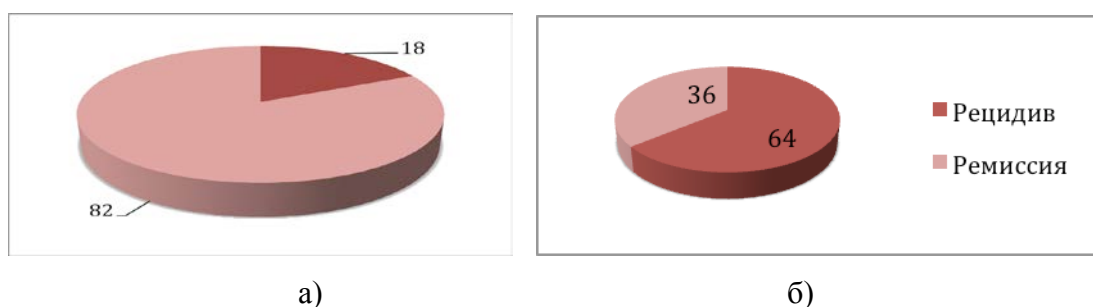


Рис.82. Доля пациентов с рецидивированием простого герпеса губ в течение 6 месяцев диспансерного наблюдения: а) исследуемая группа; б) группа сравнения

Исходя из того, что в исследование включались пациенты с частотой рецидивирования простого герпеса губ не ниже 2 раз в год, снижение количества рецидивов в исследуемой группе составило 42%, в группе сравнения – 36%, соответственно.

Продолжительность периода обострения на протяжении первых 6 месяцев диспансерного наблюдения сократилась в обеих исследуемых группах (рис. 83).

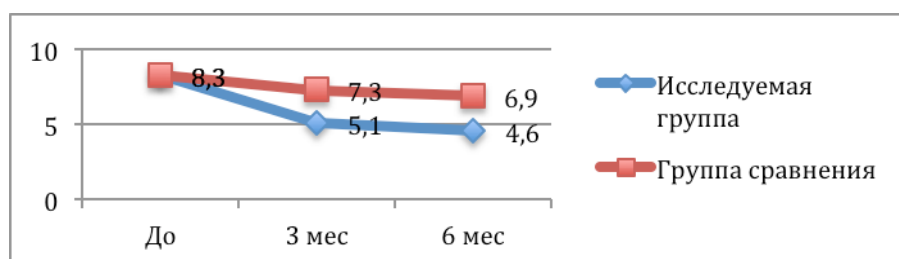


Рис.83. Сокращение продолжительности периода обострения в течение 6 месяцев наблюдения

В исследуемой группе она составила  $4,6 \pm 0,5$  дней (снижение на 0,5 дня в среднем); в группе сравнения –  $6,9 \pm 0,7$  дней (снижение на 0,4 дня в среднем).

Пациенты обеих исследуемых групп отмечали сокращение площади поражения красной каймы губ в результате проведенного комплексного лечения. В исследуемой группе она составила  $2,9 \pm 0,1$  мм, что на 16% меньше при сопоставлении с группой сравнения.

### Результаты диспансерного наблюдения через 12 месяцев

В течение первого года наблюдения в исследуемой группе рецидив простого герпеса губ наблюдался у 28% пациентов, в группе сравнения – у 96% пациентов. Количество рецидивов в исследуемой группе было на 21% ниже, чем в группе сравнения (Рис.84).

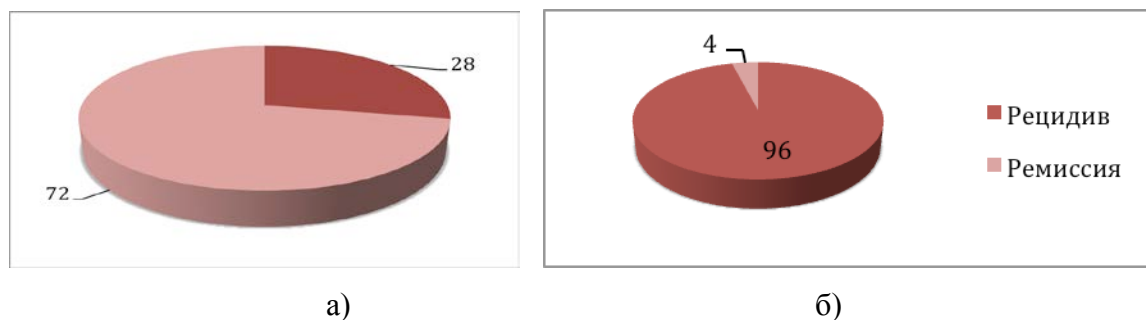


Рис.84. Доля пациентов с рецидивированием простого герпеса губ в течение 1 года диспансерного наблюдения: а) исследуемая группа; б) группа сравнения

Результаты анализа продолжительности периода обострения настоящего заболевания говорят об эффективности проводимого лечения у пациентов обеих групп (рис. 85).

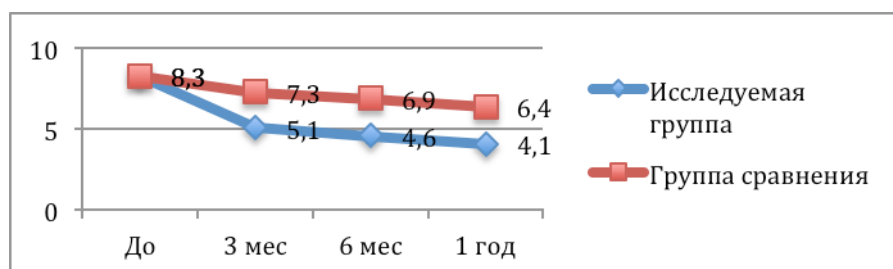


Рис.85. Сокращение продолжительности периода обострения в течение 1 года наблюдения

В исследуемой группе продолжительность существования патологических элементов на красной кайме губ снизилась до  $4,1 \pm 0,4$  дня (снижение на 0,5 дня в среднем); в группе сравнения –  $6,4 \pm 0,8$  дня (снижение на 0,5 дня в среднем).

Вместе с этим у пациентов обеих групп наблюдалось дальнейшее сокращение площади поражения красной каймы губ, характеризующееся большей выраженностью в исследуемой группе.

### Результаты диспансерного наблюдения через 24 месяца

В течение 2-х лет наблюдения в исследуемой группе рецидив простого герпеса губ наблюдался у 33% пациентов, в группе сравнения – у 98% пациентов. К концу второго года диспансерного наблюдения количество рецидивов в исследуемой группе было в 3 раза ниже, чем в группе сравнения (рис. 86).

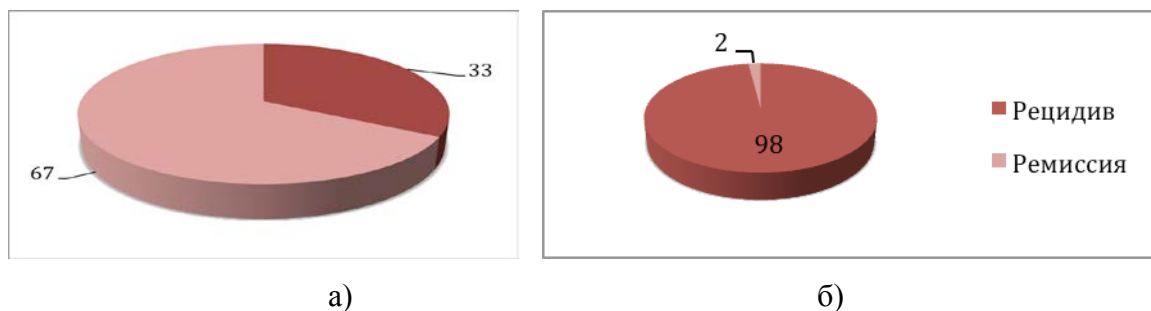


Рис.86. Доля пациентов с рецидивированием простого герпеса губ в течение 2 лет диспансерного наблюдения: а) исследуемая группа; б) группа сравнения

Продолжительность периода обострения в исследуемой группе составила  $3,9 \pm 0,5$  дня (снижение на 0,2 дня в среднем); в группе сравнения –  $6,1 \pm 0,8$  дня (снижение на 0,3 дня в среднем) (рис. 87).

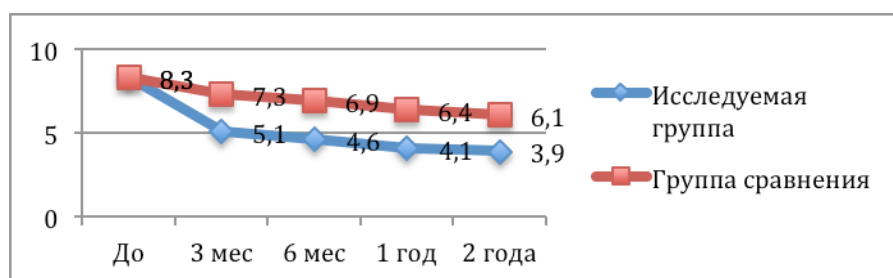


Рис.87. Сокращение продолжительности периода обострения в течение 2 лет наблюдения

Анализ величины патологических элементов, образывавшихся во время обострения, показал их дальнейшее уменьшение, которое достигало до 1,8 раза в исследуемой группе. Более того, в исследуемой группе наблюдалось abortивное течение заболевания в 24% случаев. При этом первичные и вторичные

морфологические элементы поражения красной каймы губ не развивались. Наблюдалось обратное развитие таких признаков обострения, как зуд и жжение в пораженной области.

Таким образом, результаты диспансерного наблюдения за пациентами обеих групп показывают эффективность проводимого комплексного лечения, которая выражалась в снижении частоты развития рецидивов простого герпеса губ в 3 раза, сокращении продолжительности периодов обострения в 1,6 раза, а также уменьшении площади поражения красной каймы губ в 1,8 раза. Анализ данных критериев показал большую эффективность комплексного лечения в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения. Более того, в исследуемой группе у 67 % пациентов была достигнута стойкая ремиссия (отсутствие развития рецидивов в течение всего периода наблюдения), у 24% - abortивное течение заболевания (отсутствие развития патологических элементов на красной кайме губ).

#### **4.4. Анализ эффективности сочетанного применения новой фармакологической композиции и высокоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении пациентов**

##### **Результаты клинического обследования пациентов**

При опросе сразу после завершения процедуры воздействия ВИЛИ пациенты группы лазерного воздействия отмечали снижение субъективных ощущений зуда и жжения в области патологических элементов. Пациенты группы плацебо также отмечали аналогичные изменения.

На 3 сутки наблюдения в обеих группах жалобы на болевые ощущения и чувство дискомфорта в пораженной области отсутствовали полностью у всех пациентов. В группе лазерного воздействия лишь 30% пациентов предъявляли жалобы на наличие герпетических высыпаний, у 70% пациентов жалобы отсутствовали полностью. В группе плацебо все пациенты отмечали герпетические высыпания на красной кайме губ (рис.88).

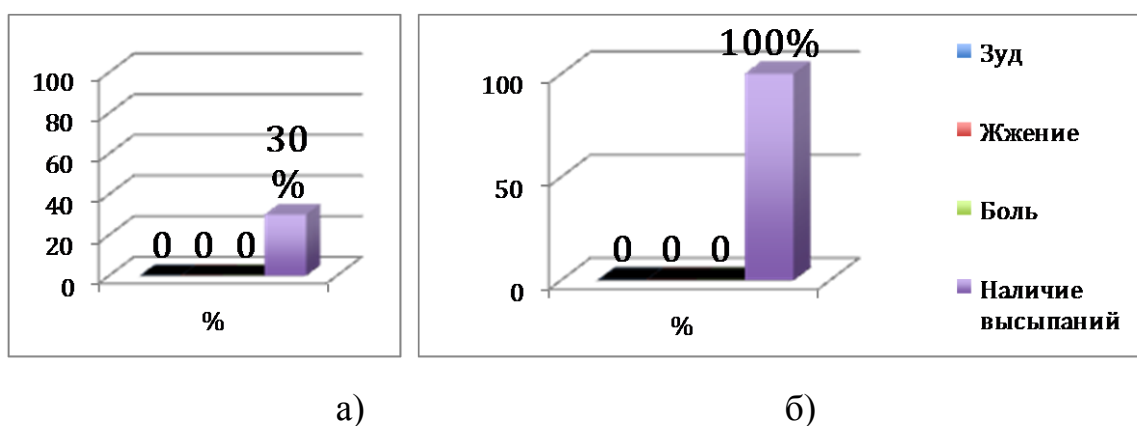


Рис.88. Жалобы, предъявляемые пациентами на 3 сутки: а) группа лазерного воздействия; б) группа плацебо

При опросе на 5, 7 и 14 сутки наблюдения пациенты жалоб не предъявляли (рис. 89).

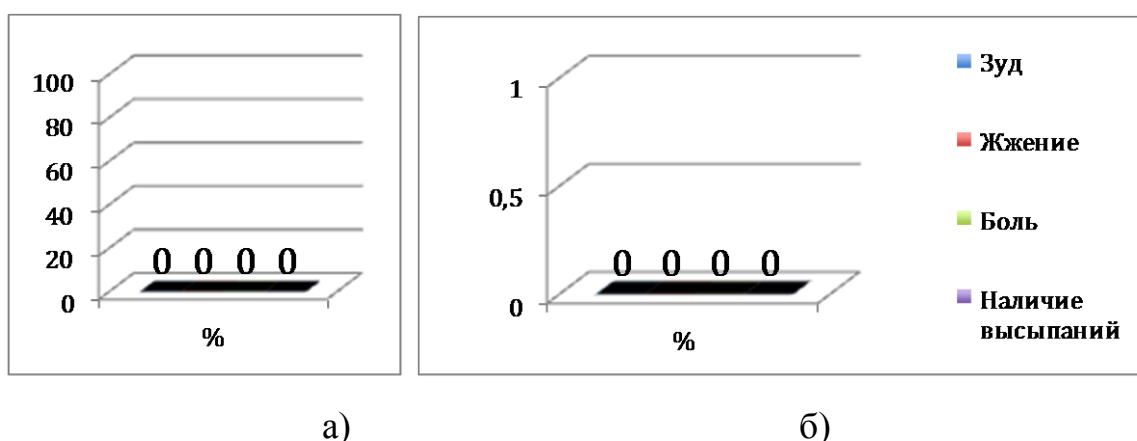


Рис. 89. Результаты опроса пациентов на 5, 7 и 14 сутки:  
а) группа лазерного воздействия; б) группа плацебо

При осмотре пациентов обеих групп сразу после процедуры обработки патологических элементов на красной кайме губ отмечались эрозии на гиперемированном фоне.

На 3 сутки наблюдения в группе лазерного воздействия 65% пациентов красная кайма губ была бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений. У 35% пациентов на красной кайме губ определялись безболезненные эрозии в стадии эпителизации. У пациентов группы плацебо

гиперемия также полностью отсутствовала, у всех пациентов отмечались единичные эрозии в стадии эпителизации.

На 5, 7 и 14 сутки наблюдения красная кайма губ всех пациентов была бледно-розовой, блестящей, влажной, без видимых патологических элементов.

Таким образом, данные основных методов обследования пациентов свидетельствуют о высокой эффективности включения ВИЛИ в схему комплексного лечения простого герпеса губ. Сопоставление полученных данных с данными исследуемой группы и группы сравнения свидетельствует о максимальной эффективности комплексного лечения при применении лазерного излучения. По данным анамнеза пациентов применение ВИЛИ позволяет достигнуть снижения жалоб на боль, зуд и жжение сразу после процедуры. По данным осмотра достичь эпителизации патологических элементов на красной кайме губ при применении ВИЛИ в схеме комплексного лечения удается в среднем в 3,5 раза быстрее. Так, продолжительность периода обострения при применении ВИЛИ в схеме комплексного лечения составила  $3,2 \pm 0,04$  суток ( $p \leq 0,05$ ), что меньше группы плацебо в 1,6 раза.

#### **Индексная оценка стоматологического статуса пациентов**

Результаты индексной оценки стоматологического статуса пациентов группы лазерного воздействия и группы плацебо приведены в таблице (табл.21).

Таблица 21

Изменение значений стоматологических индексов в течение периода наблюдения у пациентов, в схему комплексного лечения которых было включено ВИЛИ

Индекс	Группа	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки	P
УИГ	Лазерное воздействие	2,20±0,19	1,50±0,10	1,30±0,09	1,00±0,04	0,60±0,02	p≤0,05
	Плацебо	2,10±0,20	1,80±0,16	1,60±0,18	1,35±0,20	0,70±0,02	
РМА	Лазерное воздействие	58,70±5,12	43,00±4,65	39,60±4,00	35,20±3,70	31,10±2,50	
	Плацебо	55,40±4,70	46,50±4,45	42,30±3,00	39,40±3,00	33,20±2,90	
ПИ	Лазерное воздействие	3,25±0,70	2,91±0,73	2,60±0,60	2,51±0,70	2,50±0,59	
	Плацебо	3,31±0,60	3,05±0,81	2,75±0,80	2,63±0,60	2,60±0,70	

Сравнение динамики изменения УИГ, индекса РМА, ПИ в группе пациентов, получавших ВИЛИ, с пациентами исследуемой группы, группы



сравнения и группы плацебо показало более быстрое улучшение гигиенического состояния в данной группе и большую быстроту купирования воспаления в тканях пародонта пациентов. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о максимальной эффективности комплексного лечения простого герпеса губ при применении ВИЛИ.

### Оценка состояния пациентов с использованием ВАШ боли

При первичном обследовании пациентов группы лазерного воздействия показатель ВАШ боли составил  $6,26 \pm 0,07$  балла; во время проведения процедуры –  $6,44 \pm 0,09$  балла; на 3, 5, 7 и 14 сутки наблюдения – 0 баллов. В группе плацебо данный показатель, соответственно, составил  $6,3 \pm 0,06$  балла до воздействия лучом;  $6,35 \pm 0,6$  балла - во время воздействия;  $2,25 \pm 0,4$  балла - на 3 сутки и 0 баллов - на 5, 7 и 14 сутки наблюдения (рис. 90).

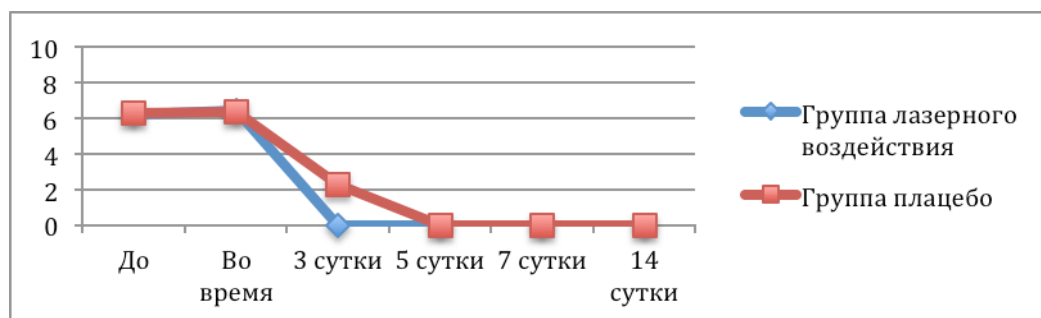


Рис.90. Результаты оценки состояния пациентов с использованием ВАШ боли

Полученные результаты оценки уровня боли с помощью ВАШ свидетельствуют о безболезненности процедуры обработки патологических элементов ВИЛИ аппарата SiroLaser. Балльная оценка уровня боли согласуется с данными опроса пациентов, а именно, по данным анализа ВАШ достичь нулевых значений данного показателя в группе лазерного воздействия удалось на 2 сутки быстрее по сравнению с группой плацебо. Сопоставление результатов оценки боли с помощью ВАШ у пациентов группы лазерного воздействия и пациентов исследуемой группы, группы сравнения и группы плацебо подтверждает более высокий обезболивающий эффект комплексного лечения с применением лазерного излучения по сравнению с медикаментозной терапией.

### Оценка КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU

Данные оценки КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем, до начала комплексного лечения у пациентов группы лазерного воздействия и группы плацебо не отличались от пациентов исследуемой группы и группы сравнения. Показатель ОНП-49-RU при первичном обследовании составил  $88,5 \pm 0,7$  балла в группе лазерного воздействия и  $89,4 \pm 0,7$  в группе плацебо (рис.91).

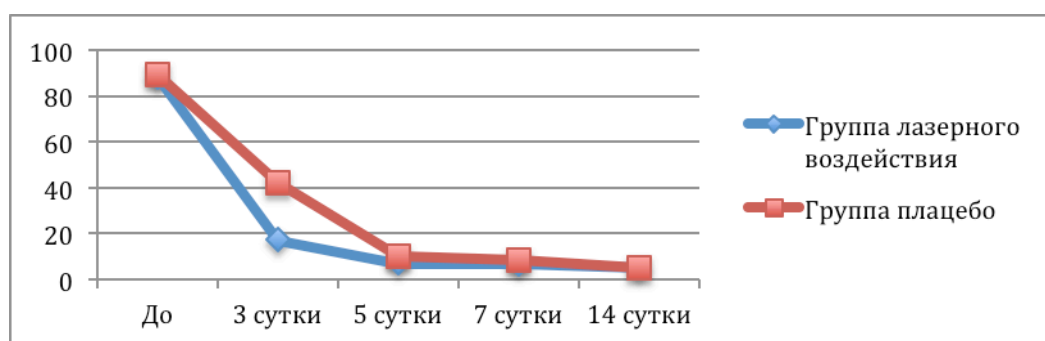


Рис.91. Результаты оценки КЖ пациентов с помощью опросника ОНП-49-RU

Через 3 суток после начала лечения с включением в схему воздействия ВИЛИ в группе лазерного воздействия данный показатель снизился до  $17,3 \pm 0,02$  балла; на 5 сутки он составил  $7,2 \pm 0,06$  балла; на 7 суток –  $6,9 \pm 0,07$  балла; на 14 суток –  $5,0 \pm 0,04$  балла. В группе плацебо балльная оценка КЖ составляла  $42,3 \pm 0,05$  балла на 3 сутки;  $10,1 \pm 0,02$  балла на 5 сутки;  $8,2 \pm 0,01$  балла на 7 суток;  $5,1 \pm 0,03$  балла на 14 суток, соответственно.

Сравнение показателя ОНП-49-RU у пациентов группы лазерного воздействия и исследуемой группы, группы сравнения и группы плацебо говорит о том, что включение ВИЛИ в схему комплексного лечения позволяет достичь повышения КЖ пациентов в более короткие сроки по сравнению с медикаментозным лечением.

## Оценка функционального состояния тканей пародонта с помощью лазерной доплеровской флоуметрии

Результаты оценки состояния пародонта методом ЛДФ приведены в таблице 22.

Таблица 22

Изменение значений показателя перфузии в течение периода наблюдения у пациентов, в схему комплексного лечения которых было включено ВИЛИ

	Группа	До	3 сутки	5 сутки	7 сутки	14 сутки	P
М	Лазерное воздействие	26,12±0,53	28,02±0,81	30,01±0,39	31,12±00,17	33,45±0,54	P≤0,05
	Плацебо	26,25±0,54	27,94±0,59	29,34±0,72	30,25±0,67	32,16±0,23	

Результаты ЛДФ также подтверждают более высокую эффективность в группе лазерного воздействия в контрольные сроки наблюдения и согласуются с данными индексной оценки стоматологического статуса пациентов.

### Результаты лабораторного исследования

#### Результаты исследования свойств РЖ пациентов

До проведения комплексного лечения группа лазерного воздействия и группа плацебо по общим и иммунологическим показателям РЖ не отличались от исследуемой группы и группы сравнения. Результаты исследования состава и свойств РЖ пациентов приведены в таблицах 23, 24.

Таблица 23

Общие показатели РЖ пациентов, в схему комплексного лечения которых было включено ВИЛИ

Показатели	Группа	До	После	P
Общий белок, г/л	Лазерное воздействие	0,91±0,07	0,48±0,09	P≤0,05
	Плацебо	0,89±0,07	0,51±0,10	
Удельный вес	Лазерное воздействие	1010,80±0,53	1008,90±0,59	
	Плацебо	1009,00±0,67	1008,50±0,70	
Лейкоциты, клеток/мкл	Лазерное воздействие	77,30±2,10	14,20±0,90	
	Плацебо	76,70±2,00	19,10±1,00	
рН	Лазерное воздействие	7,30±0,24	7,30±0,26	
	Плацебо	7,65±0,27	7,49±0,29	

Иммунологические показатели РЖ пациентов, в схему комплексного лечения  
которых было включено ВИЛИ

Показатели	Группа	До	После	P
ЛФ, нг/мл	Лазерное воздействие	14969,0±2982,50	6054,60±1125,90	p≤0,05
	Плацебо	15100,0±3112,50	7032,0±976,80	
SIgA, мг/мл	Лазерное воздействие	210,10±11,20	87,10±4,00	
	Плацебо	209,0±8,10	98,70±5,50	
ИФ-а, пг/мл	Лазерное воздействие	26,10±2,20	24,50±1,50	
	Плацебо	26,30±2,90	23,30±1,60	

Таким образом, результаты исследования свойств РЖ пациентов, в схему лечения которых было включено физиотерапевтическое воздействие, показали более быструю нормализацию общих и иммунологических показателей. Косвенно такие изменения состава и свойств РЖ свидетельствуют о большей эффективности сочетанного способа терапии, использованного в группе лазерного воздействия, по сравнению с медикаментозным лечением.

### Результаты гематологического и биохимического анализа

При первичном обследовании результаты общего и биохимического анализа крови пациентов группы лазерного воздействия и группы плацебо не отличались от показателей пациентов исследуемой группы и группы сравнения и свидетельствовали о наличии воспалительного процесса. Результаты биохимического анализа крови не выявили нарушений углеводного, белкового и липидного обмена, то есть свидетельствовали об отсутствии у пациентов соматической патологии в стадии декомпенсации (табл. 25, 26).

Показатели общего анализа крови пациентов, в схему комплексного лечения которых было включено ВИЛИ

Показатели	Группа	До	После	P
Эритроциты*10 <sup>12</sup> /л	Лазерное воздействие	4,50±0,60	4,60±0,30	p≤0,05
	Плацебо	4,70±0,50	4,60±0,50	
Гемоглобин, г/мл	Лазерное воздействие	115,0±10,30	119,0±8,60	
	Плацебо	112,0±11,20	111,0±9,30	
Цветной показатель	Лазерное воздействие	0,79±0,05	0,75±0,05	
	Плацебо	0,71±0,05	0,75±0,06	
Тромбоциты*10 <sup>9</sup> /л	Лазерное воздействие	297,0±24,60	302,0±18,90	
	Плацебо	311,0±27,30	305,0±28,50	
Лейкоциты*10 <sup>9</sup> /л	Лазерное воздействие	9,60±0,60	7,20±0,10	
	Плацебо	9,20±0,50	7,70±0,20	
СОЭ, мм/ч	Лазерное воздействие	13,10±0,90	10,30±1,20	
	Плацебо	13,50±1,10	10,10±1,00	

Таблица 26

Показатели биохимического анализа крови пациентов, в схему комплексного лечения которых было включено ВИЛИ

Показатели	Группа	До	После	P	
АСТ, ммоль/л.ч.	Лазерное воздействие	38,40±1,90	36,90±3,00	p≤0,05	
	Плацебо	39,50±2,00	37,20±2,60		
АЛТ, ммоль/л.ч.	Лазерное воздействие	37,10±2,80	36,50±2,30		
	Плацебо	36,10±1,90	36,40±2,50		
Холестерин, ммоль/л	Лазерное воздействие	4,80±0,90	4,70±1,00		
	Плацебо	4,50±0,80	4,60±1,10		
Общий белок, г/л	Лазерное воздействие	79,10±4,10	75,30±5,20		
	Плацебо	78,50±4,40	75,40±4,20		
Глюкоза, ммоль/л	Лазерное воздействие	4,50±0,60	4,30±0,60		
	Плацебо	4,60±0,45	4,40±0,50		
Мочевина, ммоль/л	Лазерное воздействие	3,40±0,50	3,60±0,30		
	Плацебо	3,50±0,45	3,60±0,40		

Результаты общего анализа крови пациентов группы лазерного воздействия и группы плацебо по окончании периода наблюдения подтверждали купирование у них воспалительного процесса. Данные биохимического анализа крови отражают соматическую сохранность пациентов всех набранных групп.

#### Резюме

Анализ клинических и лабораторных показателей пациентов, в схему комплексного лечения которых было включено ВИЛИ, показал высокую терапевтическую эффективность данной методики. Установлено, что обработка патологических элементов с помощью ВИЛИ позволяет быстрее ликвидировать болевые ощущения у пациентов, достичь полной эпителизации патологических элементов в 3,5 раза, а в некоторых случаях вызвать обратное развитие рецидива заболевания. Продолжительность периода обострения при применении ВИЛИ в схеме комплексного лечения составляет  $3,2 \pm 0,04$  суток ( $p \leq 0,05$ ), что меньше группы плацебо в 1,6 раза.

Полученные результаты клинических методов обследования пациентов подтверждаются данными лабораторных методов исследования. По данным анализа ВАШ достичь нулевого значения уровня боли в группе лазерного воздействия удалось на 2 суток быстрее по сравнению с группой плацебо, что согласуется с данными анамнеза. Установлено, что наилучшие результаты оценки КЖ достигаются при сочетанном применении ВИЛИ и новой фармакологической композиции в схеме комплексного лечения.

Кроме того, данные исследования РЖ, общего и биохимического анализа крови пациентов выявили наиболее быструю нормализацию показателей, отражающих интенсивность воспалительного процесса в полости рта и организме в целом, при сочетанном применении физиотерапевтической методики и новой фармакологической композиции.

Таким образом, результаты проведенного клинико-лабораторного исследования позволили разработать наиболее эффективную схему комплексного лечения простого герпеса губ.

## **Алгоритм комплексного лечения простого герпеса губ с применением ВИЛИ и новой фармакологической композиции**

Результаты проведенного клинико-экспериментального исследования позволили усовершенствовать алгоритм комплексного лечения больных простым герпесом губ путем оптимизации местной терапии:

1. применение диодного лазера (длина волны  $970\pm 15$  нм, толщина световода 320-400 мкм, мощность 2-4 Вт, частота импульсов 1-10 кГц, режим работы - импульсно-периодический, способ воздействия – бесконтактный, время обработки каждого патологического элемента - 20 с, однократно);
2. аппликация новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином (2% гель, нанесение тонким слоем на пораженные участки 3 раза в сутки с интервалом 8 часов, в течение 3 суток).

### **Клинический случай № 1**

Пациентка К., 28 лет, обратилась с жалобами на зуд, жжение, появление герпетических высыпаний на красной кайме и слизистой оболочке нижней губы слева.

**Анамнез настоящего заболевания.** Отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 2-3 раза в год. «Излюбленная» локализация патологических элементов – красная кайма нижней губы слева. Провоцирующие факторы – переохлаждение, переутомление, стресс, косметологические процедуры. Настоящее обострение возникло около суток назад. Самостоятельно не лечилась.

**Status localis.** На красной кайме нижней губы слева сгруппированные болезненные пузырьки и эрозии на гиперемизованном фоне размерами 3-5 мм (рис.92 а). СОР гиперемизована, отечна.

Папиллярная, маргинальная десна гиперемизована, отечна, кровоточит при зондировании. Зубо-десневое прикрепление нарушено. На всех зубах в

пришеечной области мягкий зубной налет, на передней группе зубов нижней челюсти в пришеечной области над- и поддесневой зубной камень светло-коричневого цвета.

Пальпируется поднижнечелюстной лимфатический узел слева эластичной консистенции, болезненный, не спаянный с окружающими тканями, размерами 1×1 см. Кожа над лимфатическим узлом не изменена.

РМА=37%; ПИ=0,9; УИГ=2,5.

ВАШ боли=6,35; ОНП-49-RU=89,3.

На ОПТГ целостность кортикальной пластинки межальвеолярных перегородок нарушена. Наблюдается деструкция костной ткани до 1/3 длины корней смешанного типа.

Лабораторные методы исследования.

Исследование мазка эпителия СОР методом РИФ – положительный результат (интенсивность свечения ++).

Исследование РЖ:

а) общие показатели: повышенное содержание общего белка (0,96 г/л), лейкоцитоз (76 клеток/мкл), снижение рН РЖ (7,1);

б) иммунологические показатели: повышенное содержание ЛФ (14573 нг/мл), SIgA (211,5 мг/мл), средние значения ИФ-α (25,3 пг/мл).

Общий анализ крови: лейкоцитоз ( $10 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ (15 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

Диагноз – простой герпес губ, B00.11; хронический генерализованный пародонтит легкой степени, K05.3.

Лечение. Пациентке назначено комплексное лечение по схеме с применением новой фармакологической композиции.

**3-й день наблюдения.** Пациентка предъявляет жалобы на наличие высыпаний на красной кайме нижней губы слева, легкий зуд, дискомфорт в пораженной области.



Status localis. На красной кайме нижней губы слева эрозии в стадии эпителизации, корочки размерами 2-3 мм (рис. 92 б). СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА=31%; ПИ=0,6; УИГ=2,2.

ВАШ боли=1,1; ОНIP-49-RU=47,9.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение.

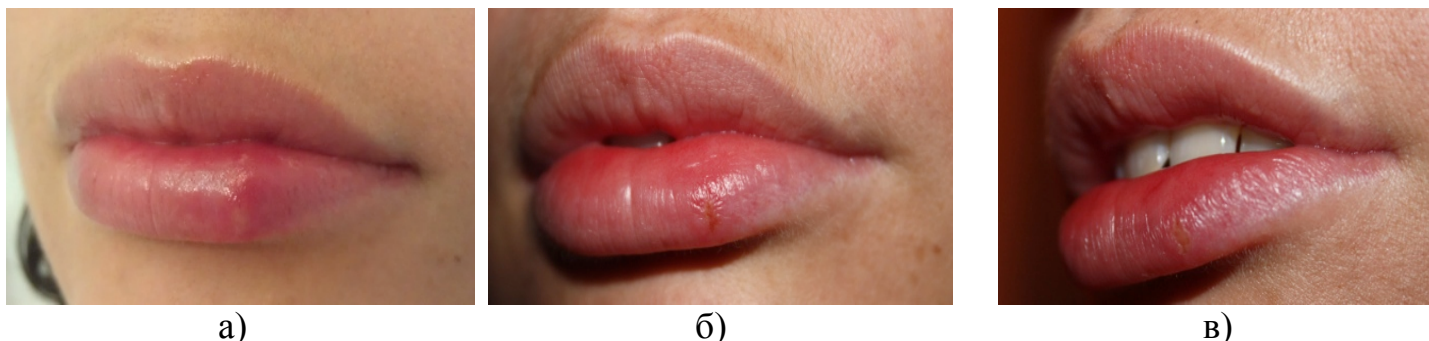
**5-й день наблюдения.** Пациентка жалоб не предъявляет. Обратилась с целью осмотра.

Status localis. На красной кайме нижней губы слева корочка размером 1 мм (рис. 92 в). СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА=29%; ПИ=0,5; УИГ=2,0.

ВАШ боли=0; ОНIP-49-RU=15,1.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение.



а) б) в)  
Рис. 92. Пациентка К., 28 лет (исследуемая группа): а) до лечения; б) через 3 дня; в) через 5 дней

**7-й день наблюдения.** Пациентка жалоб не предъявляет. Обратилась с целью осмотра.

Status localis. Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА=28%; ПИ=0,4; УИГ=1,9.

ВАШ боли=0; ОНIP-49-RU=5,1.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение.

**14-й день наблюдения.** Пациентка жалоб не предъявляет. Обратилась с целью осмотра.

Status localis. Красная кайма губ розовая, умеренно, увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА=25%; ПИ=0,4; УИГ=1,5.

ВАШ боли=0; ОНП-49-RU=5,1.

Лабораторные методы исследования.

Исследование РЖ:

а) общие показатели: нормализация содержания общего белка (0,56 г/л), отсутствие лейкоцитоза (15 клеток/мкл), нормализация рН РЖ (7,45);

б) иммунологические показатели: снижение содержания ЛФ (6429 нг/мл), SIgA (91,3 мг/мл), средние значения ИФ-α (24,0 пг/мл).

Общий анализ крови: отсутствие лейкоцитоза ( $7,3 \times 10^9$ /л), нормализация СОЭ (12 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

Пациентке рекомендовано продолжить комплексное лечение. Диспансерное наблюдение с периодичностью 1 раз/ 3 мес.

**Результаты диспансерного наблюдения.** В течение 24 месяцев диспансерного наблюдения рецидивов простого герпеса губ у пациентки отмечено не было.

### **Клинический случай №2**

Пациент Ч., 35 лет, обратился с жалобами на зуд, жжение, появление герпетических высыпаний на красной кайме нижней губы справа.

**Анамнез настоящего заболевания.** Отмечает появление герпетических высыпаний с частотой 4-6 раз в год. Ранее патологические элементы появлялись на красной кайме губ, слизистой оболочке губ. Провоцирующие факторы – переохлаждение, переутомление, стресс, инсоляция. Настоящее обострение возникло около полутора суток назад. Самостоятельно не лечился.

Status localis. На красной кайме нижней губы справа сгруппированные болезненные пузырьки и эрозии на гиперемированном фоне размерами 3 мм (рис. 93 а). СОР гиперемирована, отечна.

Папиллярная, маргинальная десна гиперемирована, отечна, кровоточит при зондировании. Зубо-десневое прикрепление нарушено. Пародонтальные карманы – 4-5 мм. На всех зубах в пришеечной области мягкий зубной налет, на передней группе зубов нижней челюсти в пришеечной области над-и поддесневой зубной камень светло-коричневого цвета.

Пальпируется поднижнечелюстной лимфатический узел справа эластичной консистенции, болезненный, не спаянный с окружающими тканями, размерами 1×1,5 см. Кожа над лимфатическим узлом не изменена.

РМА=46%; ПИ=4,0; УИГ=2,6.

ВАШ боли=6,2; ОНП-49-RU=83,5.

На ОПТГ кортикальная пластинка межальвеолярных перегородок разрушена. Наблюдается деструкция костной ткани до 1/2 длины корней смешанного типа.

Лабораторные методы исследования.

Исследование мазка эпителия СОР методом РИФ – положительный результат (интенсивность свечения +++).

Исследование РЖ:

а) общие показатели: повышенное содержание общего белка (0,98 г/л), лейкоцитоз (67 клеток/мкл), снижение рН РЖ (7,0);

б) иммунологические показатели: повышенное содержание ЛФ (15162 нг/мл), SigA (210,1 мг/мл), средние значения ИФ-α (22,0 пг/мл).

Общий анализ крови: лейкоцитоз ( $10,5 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ (15 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

Диагноз – простой герпес губ, B00.11; хронический генерализованный пародонтит средней степени, K05.3.

Лечение. Пациенту назначено комплексное лечение по схеме с применением новой фармакологической композиции и ВИЛИ (Рис.93 б, в).

**3-й день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

Status localis. На красной кайме нижней губы слева корочка размером 2 мм (Рис.93г). СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА=39%; ПИ=3,8; УИГ=2,4.

ВАШ боли=0; ОНП-49-RU=24,1.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение.



Рис. 93. Пациент Ч., 35 лет (группа лазерного воздействия): а) до лечения; б) во время процедуры воздействия ВИЛИ; в) сразу после процедуры; г) через 3 сутки

**5-й день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

Status localis. Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА=35%; ПИ=3,4; УИГ=2,2.

ВАШ боли=0; ОНIP-49-RU=8,7.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение.

**7 день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

Status localis. Красная кайма губ розовая умеренно увлажнена без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая блестящая влажная без видимых патологических изменений.

РМА=32%; ПИ=3,1; УИГ=1,5.

ВАШ боли=0; ОНIP-49-RU=7,0.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение.

**14-й день наблюдения.** Пациент жалоб не предъявляет. Обратился с целью осмотра.

Status localis. Красная кайма губ розовая, умеренно увлажнена, без видимых патологических изменений. СОР бледно-розовая, блестящая, влажная, без видимых патологических изменений.

РМА=31%; ПИ=2,9; УИГ=1,4.

ВАШ боли=0; ОНIP-49-RU=4,3.

Лабораторные методы исследования.

Исследование РЖ:

а) общие показатели: нормализация содержания общего белка (0,45г/л), отсутствие лейкоцитоза (13 клеток/мкл), нормализация рН РЖ (7,44);

б) иммунологические показатели: снижение содержания ЛФ (6241 нг/мл), SigA (89,2 мг/мл), средние значения ИФ-α (25,1 пг/мл).

Общий анализ крови: отсутствие лейкоцитоза ( $7,1 \times 10^9$ л), нормализация СОЭ (10 мм/ч).

Биохимический анализ крови в пределах физиологических норм.

Пациенту рекомендовано продолжить комплексное лечение. Диспансерное наблюдение с периодичностью 1 раз/ 3 мес.

Результаты диспансерного наблюдения.

В течение 24 месяцев диспансерного наблюдения у пациента было отмечено 2 рецидива простого герпеса губ, что свидетельствует о снижении частоты рецидивирования с 4-6 раз/год до 1 раза/год. Рецидивы настоящего заболевания характеризовались меньшей продолжительностью и площадью поражения, что подтверждает эффективность проводимого комплексного лечения.

## Глава 5.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как было отмечено выше, по данным ВОЗ распространенность ВПГ среди населения достигает 90% [10, 57]. Повышение интереса ученых и клиницистов к вирусу простого герпеса обусловлено прогрессирующим возрастанием инфицированности населения, многообразием клинических проявлений и повышением распространенности атипичных и бессимптомных форм [75, 149].

Как правило, у носителей ВПГ находится в латентном состоянии [83, 140]. Причиной обострения и развития клинических проявлений являются факторы, приводящие к снижению иммунологического статуса [11, 41, 134, 211]. Микротравма СОР, неизбежно возникающая на каждом приеме стоматолога, также приводит к нарушению местного иммунитета в полости рта, а значит, может быть отнесена к провоцирующим факторам [181, 212].

Проблема лечения заболеваний, вызываемых герпетическими инфекциями, и предотвращения рецидивов является актуальной в современной стоматологической практике [1, 6, 19, 132, 137]. Высокая важность данной проблемы для стоматологов обусловлена тем, что она может быть причиной срыва приема врача-стоматолога, увеличивать продолжительность лечения, снижать КЖ стоматологических пациентов [133, 159].

В настоящее время общепризнанной является концепция комплексного лечения герпетической инфекции [1, 6, 7, 20, 195]. Комплексное лечение должно включать противовирусную терапию (системную и местную), коррекцию иммунного статуса пациента, общеукрепляющие препараты, витаминотерапию [1, 6, 205]. Ключевая роль в лечении герпетической инфекции принадлежит системной противовирусной терапии с помощью различных фармакологических препаратов [41, 142, 146].

На данный момент научно доказано, что наряду с системным иммунодефицитом при персистенции герпетической инфекции наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистой оболочки, что подтверждает

необходимость и эффективность местной противовирусной терапии [195, 203, 205].

В настоящее время активно исследуется и изучается клиническая эффективность физиотерапевтических методов лечения герпетической инфекции [22, 183, 198]. Самым значимым из них является метод воздействия ВИЛИ [141, 171, 190]. Изучение эффективности лазеротерапии показало, что под действием лазера наблюдается нарушение структуры ВПГ, повышение продукции ИФ-а [141, 164, 169, 171]. Данный метод рекомендуется использовать как один из компонентов комплексной противовирусной терапии. Его эффективность в виде монотерапии оказывается недостаточной [190].

Таким образом, к настоящему времени разработано большое количество методов системной и местной терапии [1, 6, 20, 195]. Все они направлены на подавление персистирующего вируса и поддержание ремиссии [1, 6]. Метода, позволяющего добиться элиминации вируса из организма, на данный момент не существует. Проблема повышения эффективности комплексного лечения проявлений герпетической инфекции является актуальной общемедицинской проблемой, находящейся в сфере интереса и врача-стоматолога [134, 159].

Проблемы, изложенные выше, определили цель настоящего исследования. Целью исследования стало повышение эффективности комплексного лечения больных простым герпесом губ путем обоснованного местного применения новой фармакологической композиции и диодного лазерного излучения.

Для достижения поставленной цели потребовалось реализовать ряд задач, направленных на изучение соматического и стоматологического статуса пациентов с простым герпесом губ, разработку новой фармакологической композиции для местного лечения, изучение ее общего и местного действия в эксперименте на животных. Вслед за этим потребовалось оценить эффективность клинического применения новой фармакологической композиции и сравнить результаты комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ при использовании новой фармакологической композиции и при



ее сочетании с излучением диодного лазера. Реализация поставленных задач позволила усовершенствовать схему комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ.

Изучение соматического статуса пациентов с простым герпесом губ показало, что 78,9% из них имеют сопутствующие хронические заболевания в стадии компенсации. В структуре соматической патологии встречались заболевания нервной системы (61,95%), желудочно-кишечного тракта (28,57%), сердечно-сосудистой (24,33%), эндокринной системы (11,94%), патология ЛОР-органов (21,45%) и другие.

В ходе настоящего исследования было установлено, что наиболее часто простым герпесом губ поражаются пациенты молодого возраста и женского пола. Средний возраст больных составил 37,3 года, что по современной классификации ВОЗ соответствует молодому возрасту. Доля женщин, принявших участие в исследовании, составила 66,36%, мужчин - лишь 33,64%.

Полученные данные в целом соответствуют данным отечественной и зарубежной литературы. Проведение настоящего исследования позволило детализировать структуру сопутствующей патологии у пациентов с простым герпесом губ, определить частоту встречаемости некоторых заболеваний, предположить возможные причины снижения иммунного статуса пациентов и предположить пути решения актуальной проблемы. Кроме того, полученные данные подтверждают необходимость комплексного лечения таких пациентов и определяют важность взаимодействия со специалистами различного профиля (клиническими иммунологами, инфекционистами, дерматовенерологами, гастроэнтерологами и пр.).

Результаты клинического стоматологического обследования показали, что индекс интенсивности кариеса зубов КПУ у пациентов с простым герпесом губ в среднем составляет 14,1, что соответствует высокой интенсивности кариеса зубов по ВОЗ. Результаты подсчета упрощенного индекса гигиены свидетельствуют о неудовлетворительном гигиеническом состоянии полости рта таких пациентов. Упрощенный индекс гигиены ОНI-S (Green – Vermillion, 1964) в среднем достигал

2,15±0,22. Индекс РМА до проведения комплексного лечения больных в среднем был равен 55,9±4,6%. Данные значения индекса соответствуют воспалению тканей пародонта средней степени тяжести. ПИ при первичном обследовании пациентов составил в среднем 3,36±0,04 балла, что подтверждает наличие у пациентов патологии тканей пародонта средней степени тяжести. Средние значения показателя перфузии по данным ЛДФ до начала комплексного лечения составили 25,03±0,59 пф.ед., что отражает функциональные изменения в микроциркуляторном русле тканей пародонта, обусловленные развитием воспалительного процесса.

Таким образом, анализ соматического статуса пациентов показал превалирование у них заболеваний нервной, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Исследование стоматологического статуса пациентов с простым герпесом губ позволило выявить наличие комплекса проблем, связанных со стоматологическим здоровьем, и показало необходимость комплексного стоматологического лечения больных, заключающегося с санации полости рта, коррекции гигиены полости рта, лечении воспалительных заболеваний пародонта, рациональном протезировании и последующем диспансерном наблюдении.

Как было отмечено выше, данные современной научной литературы отражают необходимость комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ. Оптимизация комплексного лечения, в свою очередь, требует разработки новых эффективных местных противовирусных препаратов. По данным литературы в настоящее время особенно перспективным является поиск новых механизмов противовирусного воздействия препаратов *in vivo* [23, 48, 81].

Для решения этой задачи в ФГБУН ИОС УрО РАН была синтезирована новая фармакологическая композиция на основе кремнийорганического глицерогидрогеля с новым противовирусным ингредиентом Триазавирином.

Исследование противовирусной активности данного препарата на экспериментальных животных было затруднено в связи со сложностью воссоздания адекватной модели воспаления, вызванного ВПГ. К проблемам,

затрудняющим проведение эксперимента по оценке противовирусной активности новой композиции на лабораторных животных, можно отнести сложность оценки эффективности заражения лабораторных животных ВПГ, проблему оценки иммунного статуса лабораторного животного и контролируемого развития иммунодефицита, непредсказуемость во времени и неконтролируемость периодов обострения и ремиссии, непредсказуемость формы обострения герпетической инфекции у животного.

По этим причинам нами была проведена экспериментальная оценка безопасности применения новой фармакологической композиции в биологических системах при лечении травмы слизистой оболочки, не затрагивая ее противовирусной активности.

Для проведения настоящего экспериментального исследования нами была выбрана методика нанесения термической травмы лабораторным животным и отвергнуты методики вирусологического эксперимента как *in vivo*, так и *in vitro*. Кроме того, возможность проведения эксперимента по оценке безопасности применения новой фармакологической композиции путем нанесения термической травмы была обусловлена сходством патологических элементов, формирующихся в результате ожога СОР (пузыри, эрозии) и патологических элементов, характерных для обострения герпетической инфекции.

Гипотеза о безопасности исследуемой композиции была обусловлена описанной ранее в литературе безопасностью каждого из ее ингредиентов [111, 112, 113]. Ранее была детально изучена безопасность и эффективность применения кремнийорганического глицерогидрогеля и лекарственных препаратов на его основе [109, 111, 112]. Противовирусный препарат Триазавирин к настоящему времени также прошел комплекс доклинических и клинических испытаний [22, 67, 114]. Актуальной являлась задача изучения свойств сочетанного применения данных компонентов в живом организме.

В процессе эксперимента изучено общее и местное действие новой фармакологической композиции в эксперименте на лабораторных животных. В соответствии с требованиями биомоделирования (2006 г.) для проведения такого

эксперимента требуется нескольких видов животных. Использование в эксперименте мышей было обусловлено яркими поведенческими реакциями, кроликов и морских свинок – удобством и наглядностью определения сенсibiliзирующего и кожно-резорбтивного действия препарата, крыс – рациональностью и доступностью проведения общего и биохимического анализа крови.

Результаты эксперимента на лабораторных животных показали безопасность применения новой фармакологической композиции.

По данным морфологического исследования, новая фармакологическая композиция оказывает легкое ранозаживляющее и противовоспалительное действие, что выражается в уменьшении сроков заживления патологических элементов, снижении морфологических признаков воспаления. Данное явление может быть объяснено таковыми свойствами ее основы и активного компонента и согласуется с результатами предшествующих исследований других авторов [109, 111, 112, 113].

В процессе проведенного эксперимента установлено, что использование новой фармакологической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля приводит к снижению активности воспалительного процесса, что подтверждается положительной динамикой лейкоцитарной картины крови уже на пятый день применения. Нормальный уровень билирубина, мочевины, сопоставимый во всех группах, указывает на отсутствие токсического эффекта новой фармакологической композиции.

Таким образом, результаты проведенного экспериментального исследования свойств новой фармакологической композиции соответствуют выдвинутому предположению о ее безопасности и согласуются с данными литературы. Кроме того, установлено, что новая фармакологическая композиция оказывает легкое противовоспалительное и ранозаживляющее действие.

Оценка эффективности клинического применения новой фармакологической композиции и сравнение ее эффективности с традиционными

противовирусными препаратами проведена по результатам клинических и лабораторных методов исследования.

По результатам опроса в исследуемой группе отсутствие жалоб на зуд и жжение наблюдалось уже на 3 сутки применения новой фармакологической композиции; сохранялись лишь жалобы на наличие высыпаний в пораженной области. При использовании традиционного противовирусного препарата мазь Ацикловир 5% отсутствие жалоб достигалось лишь на 5-7 сутки комплексного лечения пациентов группы сравнения.

При осмотре полная эпителизация патологических элементов в исследуемой группе была достигнута к  $5,2 \pm 0,04$  суткам комплексного лечения с применением новой фармакологической композиции, в группе сравнения – к  $7,3 \pm 0,06$  суткам. Таким образом, данные основных методов клинического обследования пациентов показали более высокую эффективность лечения в исследуемой группе.

Данные, полученные в результате индексной оценки состояния полости рта пациентов обеих групп, свидетельствуют об улучшении их стоматологического статуса в ходе комплексного лечения. В исследуемой группе наблюдались достоверно более высокие результаты по всем анализируемым показателям по отношению к группе сравнения.

Результаты оценки уровня боли у пациентов с помощью ВАШ соответствовали данным анамнеза и показали, что добиться полного отсутствия болевых ощущений (зуд, жжение, чувство стянутости) (нулевые показатели ВАШ боли) в исследуемой группе удается к 5 суткам. На 5 сутки комплексного лечения снижение показателя уровня боли в исследуемой группе было в 1,5 раза больше (полное купирование болевого синдрома), чем в группе сравнения.

Результаты оценки КЖ пациентов с использованием опросника ОНIP-49-RU показали более высокие показатели в исследуемой группе, что подтверждает более высокую эффективность комплексного лечения в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения. Так, повышение КЖ в исследуемой группе было в 1,33 раза выше, чем в группе сравнения.

Нормализация показателей РЖ пациентов обеих групп в течение периода наблюдения свидетельствует об эффективности проводимого комплексного лечения. При этом установлено, что быстрота изменения анализируемых показателей была выше в исследуемой группе по отношению к группе сравнения, что отражает взаимосвязь лабораторных показателей РЖ, активности воспалительного процесса в полости рта и стоматологического статуса пациентов. Вместе с этим впервые установлена важная особенность местного иммунитета пациентов с простым герпесом губ, которая состоит в отсутствии повышения содержания ИФ- $\alpha$  в РЖ. Данный факт свидетельствует о несостоятельности местного иммунного ответа у больных с герпесвирусной инфекцией.

Результаты общего анализа крови пациентов по окончании комплексного лечения свидетельствуют о снижении уровня неспецифических показателей воспаления, а значит, подтверждают эффективность его проведения в обеих группах. Результаты гематологического обследования пациентов по окончании периода наблюдения отражают нормализацию показателей лейкоцитарной реакции и СОЭ. В исследуемой группе снижение лейкоцитов составило 20,0%, в группе сравнения – 18,1%; СОЭ – 28,6 и 23,07%, соответственно. Достоверных отличий между группами не обнаружено.

Результаты биохимического анализа крови после проведения комплексного лечения находились в пределах физиологических норм, что говорит о соматической сохранности всех пациентов. Показателей, выявляющих различия между исследуемой группой и группой сравнения, в биохимическом анализе крови выявлено не было.

Кроме того, результаты диспансерного наблюдения за пациентами обеих групп показывают эффективность проводимого комплексного лечения, которая выражалась в снижении частоты развития рецидивов простого герпеса губ, сокращении продолжительности периодов обострения. К концу второго года диспансерного наблюдения количество рецидивов в исследуемой группе было в 3 раза ниже, чем в группе сравнения. Более того, в исследуемой группе у 67%

пациентов была достигнута стойкая ремиссия, у 24% - abortивное течение заболевания.

Анализ клинических и лабораторных показателей пациентов, в схему комплексного лечения которых было включено ВИЛИ, показал высокую терапевтическую эффективность данной методики, что согласуется с данными изученной отечественной и зарубежной литературы.

По результатам опроса пациенты группы лазерного воздействия не предъявляли жалоб уже на 3-4 сутки комплексного лечения. Иными словами, обработка патологических элементов с помощью ВИЛИ позволяет в среднем на 4 суток быстрее ликвидировать болевые ощущения у пациентов.

При осмотре полная эпителизация патологических элементов в группе лазерного воздействия была достигнута уже к  $3,2 \pm 0,04$  суткам наблюдения. По данным осмотра, полная реэпителизация патологических элементов на красной кайме губ при применении ВИЛИ наступает в 3,5 раза быстрее. Иными словами, продолжительность периода обострения при применении ВИЛИ в схеме комплексного лечения меньше группы плацебо в 1,6 раза.

Полученные результаты основных методов обследования пациентов подтверждаются данными дополнительных клинических и лабораторных методов. По данным анализа ВАШ достичь нулевого значения уровня боли в группе лазерного воздействия удается до 2 суток быстрее по сравнению с группой плацебо, что согласуется с данными анамнеза.

В результате изучения показателя опросника ОНП-49-RU установлено, что наилучшие результаты оценки КЖ, обусловленного стоматологическим здоровьем, достигаются при сочетанном применении ВИЛИ и новой фармакологической композиции в схеме комплексного лечения простого герпеса губ.

Кроме того, данные исследования РЖ пациентов выявили наиболее быструю нормализацию показателей, отражающих интенсивность воспалительного процесса в полости рта и организме в целом, при сочетанном применении физиотерапевтической методики и новой фармакологической

композиции. Динамика общих показателей РЖ демонстрирует снижение количества лейкоцитов в группе лазерного воздействия в 5,44 раза, а в группе плацебо – в 4,01 раза ( $p \leq 0,05$ ).

Изучение показателей общего и биохимического анализа крови при совместном применении ВИЛИ и новой фармакологической композиции подтверждали выводы, сделанные на основании проанализированных выше показателей.

Таким образом, совокупность результатов совместных фундаментальных исследований ученых-химиков и врачей-клиницистов позволила сформулировать наиболее эффективный алгоритм комплексного лечения простого герпеса губ. Он базируется на общепринятых в настоящее время принципах комплексного лечения герпетической инфекции и подразумевает применение новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином в качестве местного противовирусного препарата, а также воздействие ВИЛИ.



## ВЫВОДЫ

1. При анализе сопутствующей соматической патологии больных простым герпесом губ выявлено превалирование заболеваний нервной системы (61,95%), желудочно-кишечного тракта (28,57%), сердечно-сосудистой системы (24,33%), ЛОР-органов (21,45%). Стоматологический статус пациентов с простым герпесом губ отличался высокой интенсивностью кариеса зубов ( $KPY(з)=14,1\pm 2,0$ ), неудовлетворительным уровнем индивидуальной гигиены полости рта ( $OHIS=2,15\pm 0,22$ ), воспалением тканей пародонта ( $PMA=55,9\pm 4,6\%$ ).

2. В эксперименте на животных доказано отсутствие общей токсичности, безопасность, местное противовоспалительное и ранозаживляющее действие новой фармакологической композиции Силативита с Триазавирином.

3. Применение новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином повышает эффективность комплексного лечения больных простым герпесом губ в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения (положительная динамика клинико-лабораторных показателей, сокращение частоты и продолжительности рецидивов заболевания, в среднем, в 1,6 раза).

4. Использование ВИЛИ в сочетании с новой фармакологической композицией приводит к улучшению ближайших результатов комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ (снижение интенсивности клинических проявлений и достижение ремиссии в 3,5 раза быстрее, нормализация показателей ВАШ и КЖ по ОНП-49 RU на 3 сутки).

5. Оптимизация алгоритма комплексного лечения больных простым герпесом губ путем включения новой фармакологической композиции на основе Силативита с Триазавирином и диодного лазерного излучения позволяет:

- стабилизировать клиническое состояние пациентов на протяжении 2-летнего периода наблюдения в 67% случаев;
- улучшить показатели стоматологического здоровья, в среднем, в 1,8 раза;
- повысить качество жизни, обусловленное стоматологическим здоровьем, в среднем, в 2,5 раза.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное обследование и лечение пациентов с простым герпесом губ рекомендуется проводить совместно с врачами смежных специальностей (дерматолог, инфекционист, клинический иммунолог, невролог, гастроэнтеролог, оториноларинголог и др.).

2. В алгоритме комплексного лечения больных простым герпесом губ в качестве местного противовирусного препарата рекомендуется использовать новую фармакологическую композицию на основе Силативита с Триазавирином (2% гель) путем нанесения тонким слоем на пораженные участки 3 раза в сутки с интервалом 8 ч в течение 3 дней.

3. Для достижения максимальной эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ целесообразно включать в схему однократную обработку патологических элементов диодным лазером (мощность 2-4 Вт, длина волны -  $970 \pm 15$  нм, толщина световода - 320-400 мкм, режим работы - импульсно-периодический, способ воздействия – бесконтактный, время обработки каждого патологического элемента - 20 с).

4. При наличии обострения простого герпеса губ рекомендовано отложить проведение стоматологических манипуляций, немедленно однократно обработать патологические элементы диодным лазером, местно использовать новую фармакологическую композицию по схеме на фоне общего комплексного лечения заболевания.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспарагинаминотрансфераза  
ВАШ – визуально-аналоговая шкала  
ВИЛИ – высокоинтенсивное лазерное излучение  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ДМСО - диметилсульфоксид  
ЗК – зубной камень  
ЗН – зубной налет  
ИК - инфракрасный  
ИФ – интерферон  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КЖ – качество жизни  
КПУ – индекс интенсивности кариеса зубов  
ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия  
ЛФ – лактоферрин  
МКБ – Международная классификация болезней  
НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение  
ПИ – пародонтальный индекс  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РЖ – ротовая жидкость  
РИФ – реакция иммунофлуоресценции  
РСЛЛ – реакция специфического лизиса лейкоцитов  
СОР – слизистая оболочка рта  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
УИГ – упрощенный индекс гигиены  
HSV – Herpes Simplex Virus  
OHIP – The Oral Health Impact Profile  
OHI-S – Oral Hygiene Index (Simplified)  
РМА – индекс гингивита (папиллярно-маргинально-альвеолярный)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамова, Т.В. Новые возможности терапии генитального герпеса / Т.В.Абрамова, И.Б.Мерцалова // TERRAMEDICA. – 2012. - № 1. – С. 26–32.
2. Алимбарова, Л.М. Культуральный метод в диагностике герпесвирусных инфекций / Л.М.Алимбарова // Инфекционные болезни. – 2010. –Т.8, №3. – С.24-28.
3. Андреева, Ю.В. Инфицированность вирусом простого герпеса как фактор риска прогрессирования кариеса зубов / Ю.В.Андреева, А.И.Булгакова, И.В.Валеев// Казанский медицинский журнал. – 2012. - №6. - С.896-899.
4. Анисимов, В. Н. Работа над медицинской диссертацией / В. Н. Анисимов, В. Н. Гречко, И. В. Подушкина. - Н. Новгород : Пламя, 2008. – 72 с.
5. Афолина, Н.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика и вакцинопрофилактика опоясывающего лишая (herpeszoster) / Н.М.Афолина // Терапевтический архив. – 2013. –Т.85, №11. – С.130-133.
6. Барер, Г.М. Рациональная фармакотерапия в стоматологии: Руководство для практикующих врачей / Г.М.Барер, Е.В.Зорян, В.С.Агапов, В.В. Афанасьев. – Москва: Литера, 2006. – 568 с.
7. Барер, Г.М. Использование стоматологических измерений качества жизни / Г.М.Барер, К.Г.Гуревич, В.В.Смирнягина, Е.Г.Фабрикант // Стоматология для всех. - 2006. - № 2. - С.4-7.
8. Бархатова, Т.В. Роль герпесвирусных инфекций при заболеваниях почек у детей / Т.В.Бархатова // Инфекционные болезни. – 2011. –Т.9, №3. – С.45-48.
9. Барыбин, А.С. Будущее нанотехнологий в медицине / А.С.Барыбин, И.А.Мальчиков, Н.Н.Александрова // Молекулярная медицина. – 2010. - № 1. – С.3-7.
10. Баскакова, Д.В. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса (обзор литературы) / Д.В.Баскакова, А.А.Халдин, Н.И.Брико //Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес».– 2006. - № 2. - С.26–30.

11. Белоусова, Т.А. Дерматокосметологические аспекты герпес-вирусной инфекции / Т.А.Белоусова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2006. - № 12. - С.56–60.
12. Бойко, А.А. Разработка оптимальных технологических параметров процесса получения и стандартизация препарата «Силативит»/ А.А.Бойко, Т.Г.Хонина, О.Н.Чупахин // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции «Химия и медицина, Орхимед 2009», Уфа. - 2009. – С.31–32.
13. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. В. Л. Голубева. – Москва: МЕДпресс-информ, 2010. - 330 с.
14. Бояковская, Т.Г. Исследование транскутанной активности кремнийорганического глицерогидрогеля / Т.Г.Бояковская, Л.П.Ларионов, Т.Г.Хонина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С.267–268.
15. Булгакова, А.И. Оптимизация диагностики и лечения начального кариееса у пациентов, инфицированных вирусом герпеса / А.И.Булгакова, Ю.В.Андреева // Стоматология. – №6. – С.47-49.
16. Влияние ополаскивателей, содержащих аминофторид, на свойства ротовой жидкости лиц, подвергшихся воздействию электромагнитного излучения персонального компьютера (часть II) / Л.М.Ломиашвили, В.В.Седельников, М.А.Борисенко [и др.] // Институт стоматологии. - 2010. - № 46. - С. 68-69.
17. Возможные варианты облегчения физиологического восстановления тканей кожи экспериментальных животных при использовании фармацевтической композиции на основе кремнийорганического глицерогидрогеля / В.В.Алтухов, А.А.Волков, Л.П.Ларионов [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 259 –260.
18. Выявление герпесвирусов и антител против них у больных хроническим генерализованным пародонтитом / А.И.Булгакова, Ф.Р.Хисматуллина, Ю.А.Медведев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии.- 2007. - №4. - С. 95-96.

19. Ганковская, О.А. Взаимодействие вирусов и Toll-подобных рецепторов / О.А.Ганковская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. - №2. - С.101-105.
20. Гомберг, М.А. Рекомендации по лечению опоясывающего герпеса / М.А.Гомберг //Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». -2008. - № 2. - С.43.
21. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ. Руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 319 с.
22. Двуреченский, В.В. Применение поляризованного света при герпесе / В.В. Двуреченский, С.С. Киселева// Вестник физиотерапии и курортологии. - 2006. – С.37.
23. Деева, Э.Г. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинических исследований / Э.Г.Деева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. - №5. – С.20-26.
24. Деева, Э.Г. Химиопрепараты для лечения гриппа – современное состояние / Э.Г.Деева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. - №5. – С.26-32.
25. Деева, Э.Г. Клиническая эффективность Амизона в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Э.Г.Деева, Т.И.Мельникова, И.В.Амосова // Пульмонология. Результаты и достижения. – 2013. - №17. – С.740-41.
26. Деконенко, Е.П. Анализ клинических особенностей герпетического энцефалита / Е.П.Деконенко // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 2011. –Т.111, №3. – С.18-24.
27. Деконенко, Е.П. Менингоэнцефалит, ассоциированный с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и вирусом варицелла-зостер / Е.П.Деконенко // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 2011. –Т.111, №7. – С.66-70.
28. Деконенко, Е.П. Изменения течения и исходов герпетического энцефалита после введения в практику ацикловира / Е.П.Деконенко // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 2012. –Т.112, №9. – С.86-89.

29. Долгих, Т.И. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией / Т.И.Долгих, Е.Ю.Минакова, Н.С.Запарий // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение «Герпес». – 2010. -№1. – С.15-18.
30. Долгих, Т.И. Иммунологическая характеристика впервые возникшей герпетической инфекции / Т.И.Долгих // Инфекционные болезни. – 2010. - №8. – С.25-28.
31. Дьячкова, Л.В. Состав и технология получения комбинированных мазей противогерпетического действия / Л.В.Дьячкова // Вестник фармации. – 2012. – Т.55, №1. – С.35-44.
32. Дьячкова, Л.В. Разработка и валидация методик количественного определения ацикловира и бутаминофена в комбинированной противогерпетической мизи Актовир / Л.В.Дьячкова // Вестник фармации. – 2012. –Т.56, №2. – С.22-30.
33. Дьячкова, Л.В. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ / Л.В.Дьячкова // Вестник фармации. – 2012. –Т.57, №3. – С.23-28.
34. Дьячкова, Л.В. Изучение стабильности комбинированной противогерпетической мази Актовир / Л.В.Дьячкова // Вестник фармации. – 2012. –Т.57, №3. – С.47-54.
35. Елендо, М.Б. Особенность суточной динамики биохимических показателей ротовой жидкости пользователей ПК / М.Б.Елендо, Л.М.Ломиашвили, Н.А.Васильева // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 5. - С. 46-50.
36. Еленская, Ю.Р. Оценка эффективности местного лечения герпетического стоматита у детей с использованием полотна трикотажного медицинского сетчатого для мазевых повязок /Ю.Р.Еленская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. –Т.11, №2. – С.179-183.
37. Еленская, Ю.Р. Особенности общемедицинского и стоматологического статуса детей с герпетическим стоматитом / Ю.Р.Еленская // Охрана материнства и детства. –2012. –Т.20, №2. – С.41-44.

38. Емельянова, И.В. Оригинальный лекарственный препарат Тизоль гель для аппликационного способа введения препаратов/ И.В.Емельянова, А.С.Емельянов, М.В.Смирнова [и др.] //Новые технологии в медицине и фармации. Тизоль :материалы межрегиональной научно-практической конференции, Екатеринбург. – 2010. – С.159.
39. Жарова, Л.В. Использование иммуноферментного анализа для диагностики цитомегаловирусной и герпетической инфекции у беременных женщин / Л.В.Жарова // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. - №4. – С.43-45.
40. Игнатовский, А.В. Герпетическая инфекция: качество медицинской помощи / А.В.Игнатовский // Врач. – 2010. - №7. – С.51-53.
41. Игнатовский, А.В. Герпетическая инфекция: диагностика, лечение / А.В.Игнатовский // Врач. – 2012. - №5. – С.39-43.
42. Илларионова, Е.А. Разработка методики количественного определения зовиракса / Е.А.Илларионова // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – Спец.вып. [3]. – С.88-91.
43. Илларионова, Е.А. Влияние оротата магния на регенерацию кожи / Е. А. Илларионова, Т. В Суракова, Н. Ю. Жидоморов // Российский медицинский журнал. – 2012. – №11. – С.575.
44. Инновационные фармацевтические разработки для местного и наружного применения на кремний- и кремнийтитанорганических основах / А.А.Волков, Л.П.Ларионов, В.В.Алтухов [и др.] // Тезисы докладов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. - 2010. - С.592.
45. Исаков, В.А. Герпес-вирусные инфекции человека / В.А.Исаков. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006. – 302 с.
46. Ишутина, Н.А. Влияние процессов перекисного окисления липидов на структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов у рожениц при герпесвирусной патологии / Н.А.Ишутина // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - №4-1. - С.52-53.



47. Касымова, Е.Б. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов / Е.Б.Касымова // Инфекционные болезни. – 2012. –Т.10, №3. – С.44-47.
48. Клинико-иммунологическая характеристика смешанных герпесвирусных инфекций у детей первого года жизни / Т.И.Долгих, С.Г.Дроздова, Т.В.Кадцына [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - №3-1. - С.19-22.
49. Коростелев, А.А. Патогенетические аспекты лечения и профилактики хронической рецидивирующей герпес-вирусной инфекции/ А.А.Коростелев, И.А.Гаврилкина, И.В.Мартыненко // Сибирский медицинский журнал. – 2007. - №4. - С.36-40.
50. К обоснованию ОБУВ Триазавирина для воздуха рабочей зоны / Л.В.Луковникова, Г.И.Сидорин, Л.И.Дьякова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. –2009. - №4. – С.44-46.
51. Кузьмин, В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин / В.Н.Кузьмин // Лечащий врач. – 2009. - №3. – 42-47.
52. Лобзин, Ю.В. Бактериальные менингиты и герпетическая инфекция/ Ю.В.Лобзин // Инфекционные болезни. –2010. –Т.8, №4. – С.5-9.
53. Лындин, А.А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А.А.Лындин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. - № 6. - С.69–75.
54. Львов, Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология / Н.Д.Львов // Российский медицинский журнал. – 2012. - № 22. - С.1133–1138.
55. Львов, Н.Д. Блокирование функций гена RS1вируса простого герпеса 2-го типа малыми интерферирующими РНК – новые перспективы для направленного противовирусного воздействия / Н.Д.Львов // Вопросы вирусологии. – 2012. –Т. 57, № 3. – С.14-16.
56. Малышева Л.Ю. Особенности клинико-иммунологического течения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита в зависимости от

- продолжительности заболевания / Л.Ю.Малышева, Л.С.Латюшина, И.И.Долгушин // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 5. - С. 65-67.
57. Медицинская вирусология:руководство/ под ред.Д.К.Львова. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
58. 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.– С.4-10.
59. 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. - №1. - С.116-118.
60. Моисеев, А.А. К вопросу диагностики HerpesSimplex / А.А.Моисеев // БМИК. – 2013. - №2. - С.173.
61. Молокова, А.В. Применение мази «Тизоль» при травмах у мелких домашних животных/ А.В.Молокова, И.М.Мильштейн, О.Г.Петрова// Аграрный вестник Урала. - 2011. –Т.83, №4. – С.21-22.
62. Нагоев, Б.С. Цитокиновый статус у больных герпесвирусными инфекциями / Б.С.Нагоев // Инфекционные болезни. – 2011. –Т.9, №1. – С.19-22.
63. Нагоев, Б.С. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / Б.С.Нагоев // Инфекционные болезни. –2010. - №8. – С.27-29.
64. Нагурская, Е.В. Особенности функционального состояния перитонеальных макрофагов мышей чувствительной и устойчивой линии при интравагинальном заражении вирусом простого герпеса типа 2 и мукозальной вакцинации / Е.В.Нагурская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. - №14. – С.196-200.
65. Наровлянский, А.Н. Борьба с герпесом по всем направлениям /А.Н. Наровлянский // Аптечное дело. – 2007. -№9. – С. 64-65.

66. Некоторые вопросы диагностики и лечения герпес-вирусной инфекции у новорожденных / Н.И.Кудашов, Г.Т.Сухих, И.В.Орловская [и др.] // Земский врач. – 2011. - №5. - С.9-12.
67. Неловко, Т.В. Профилактика герпетического стоматита у детей дошкольного возраста / Т.В.Неловко // Саратовский научно-медицинский журнал. –2011. – №7. – С.252-255.
68. Новикова, И.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с тяжелой формой герпетической инфекции / И.А.Новикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. - №4. – С.16-19.
69. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования / О.И.Киселев, Е.Г.Деева, Т.И.Мельникова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. –Т.57, №6. – С.9-12.
70. Опоясывающий герпес / под ред. А. А. Кубановой. - Москва: ДЭКС-Пресс, 2010. - 24 с.
71. Орлова, О.В. Исследование влияния диметилсульфоксида на проницаемость клеточных мембран/ О.В.Орлова, С.Н.Егорова,В.Н.Ослопов// Казанский медицинский журнал. –2010. – Т.92, №6. – С.901-904.
72. Перламутров, Ю.Н. Новые возможности терапии сочетанной генитальной вирусной инфекции / Ю.Н.Перламутров // Лечащий врач. – 2012. - №10. – С.7-9.
73. Петрович, Ю.А. Прооксиданты, мексидол и другие антиоксиданты при герпетическом стоматите, гингивостоматите и хроническом генерализованном пародонтите / Ю.А.Петрович // Российский стоматологический журнал. –2010. - №3. – С.29-33.
74. Платонов, А.В. Опыт применения 1% крема фенистил пенцивир при купировании обострений простого герпеса/ А.В.Платонов, А.В.Козлова, Г.В.Реснянская // III–я междисциплинарная научно–практическая конференция: «Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем», Казань. - 2010. – С.29.
75. Полукчи, А.К. Герпесвирусная инфекция / А.К.Полукчи [и др.]; под ред. В.П. Малого. – Москва: Эксмо, 2009. – 304 с.

76. Применение крема, содержащего Пенцикловир, для лечения лабиального простого герпеса / С.Л.Спрюанс, Т.Л.Ри, К.Томинг [и др.]// Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. - 2012. - Т.47, №4. - С.49-56.
77. Разработка фармацевтической композиции мягкой лекарственной формы на основе кремнийтитанорганического глицерогидрогеля и изучение ее влияния на локомоторные функции экспериментальных животных при термическом ожоге / А.А.Волков, Л.П.Ларионов, Т.Г.Хонина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С.257–259.
78. Репаративная регенерация тканей кожи крыс под действием растительных препаратов / В.И.Аксенова, М.М.Шарипова, М.С.Извольская [и др.] // Вестник восстановительной медицины. - 2011. - Т.43, №3. – С. 21 – 24.
79. Рогалева, Г.Н. Ганглионевропатии при герпетической инфекции / Г.Н.Рогалева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2009. - №12. – С.44-46.
80. Ротовая жидкость как биологический индикатор реакции организма человека на повреждающее воздействие электромагнитного излучения от персонального компьютера / Л.М.Ломиашвили, В.В.Седельников, М.Б.Елендо [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2012. - № 8. - С. 58-60.
81. Рунтала, А. Аспекты медикаментозного лечения ВПГ-типа 1 / А.Рунтала // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. - №2. - С.353-358.
82. Русинов, В.Л. Синтез и противовирусная активность аналогов нуклеозидов на основе 1, 2, 4-триазоло[3, 2-с] [1, 2, 4]триазин-7-онов / В.Л.Русинов // Известия академии наук. – 2010. - №1. – С.135-142.
83. Рябчук, Ф.Н. Персистирующие инфекции у детей младшего и старшего возраста / Ф.Н.Рябчук, В.А.Александрова, З.И.Пирогова. – Санкт-Петербург, 2009. – 129 с.
84. Самойленко, А.В. Клинико-цитохимическая характеристика рецидивирующей герпетической инфекции у детей / А.В.Самойленко, М.В.Голубева, Л.Ю.Барычева, Л.В.Погорелова // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т.23, №4-2. - С.76-81.

85. Свиридова, В.С. Влияние рецидивирующей герпетической инфекции на функциональную активность Т-клеток у больных ревматоидным артритом / В.С.Свиридова // Терапевтический архив. – 2009. - №81. –С.27-29.
86. Синтез биологически активных гелей для лечения и профилактики поражений мягких и костных тканей / Н.А.Сабирзянов, Т.Г.Хонина, Е.А.Богданова [и др.]// Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 1. – С.41–43.
87. Синтез и биологическая активность кремнийтитанорганических глицерогидрогелей / Т.Г.Хонина, О.Н.Чупахин, Л.П.Ларионов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 2. – С.26–32.
88. Синтез, токсичность и трансдермальность проникаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе / Т.Г.Хонина, О.Н.Чупахин, Л.П.Ларионов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал.– 2008. – № 11. – С.5 –9.
89. Скобенников, А.Ю. Диагностические критерии различных патологических состояний картины фации сыворотки крови у беременных с генитальной герпетической инфекцией / А.Ю.Скобенников// Лечащий врач. – 2011. - №7. – С.62-65.
90. Соболева, Л.А. Новый подход в терапии воспалительных заболеваний полости рта/Л.А.Соболева, Н.В.Булкина, А.А.Шульдяков, А.Н.Поспелов// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. –Т.9, №3. – С.467-469.
91. Совершенствование лечения герпетического стоматита у больных с хроническим тонзиллитом / А.А.Шульдяков, О.Г.Хламова, А.В.Лепилин, Т.Д.Царева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. - №4. - С.919-922.
92. Сологуб, Т.В. Возможности и перспективы включения третьего препарата в схему лечения больных хроническим гепатитом С / Т.В.Сологуб // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. - №5. – С.20-26.
93. Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основах / А.И.Булгакова, Ю.А.Шикова, В.А.Лиходед [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. - № 1. - С. 194 –197.

94. Страус, Ш.Е. Медицина, основанная на доказательствах / Ш.Е.Страус, В.С.Ричардос, Р.Б.Хейнс. - Москва: ГЭОТАР-медиа, 2010. – 320 с.
95. Таха, Т.В. Пенцикловир в лечении лабиальной формы простого герпеса / Т.В.Таха // Врач. – 2012. - №2. – С.48-50.
96. Таха, Т.В. Опоясывающий герпес: клиника, диагностика, принципы терапии / Т.В.Таха // Российский медицинский журнал. – 2012. - № 34. - С.1644–1648.
97. Таха, Т.В. Местное применение рибавирина в лечении рецидивирующего генитального герпеса / Т.В.Таха, О.Ю.Игнатченко // Российский медицинский журнал. – 2012. - № 22. - С.1138–1141.
98. Терехина, Н.А. Белки острой фазы воспаления в слюне детей при герпетическом стоматите и гингивостоматите / Н.А.Терехина // Российский стоматологический журнал. – 2010. - №4. – С.17-19.
99. Терехина, Н.А. Показатели минерального обмена в ротовой жидкости детей при герпетическом стоматите / Н.А.Терехина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – Т.9, №3. – С.62-63.
100. Терехина, Н.А. Белки ротовой жидкости при герпетической инфекции / Н.А.Терехина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – Т.9, №6. – С.86.
101. Трудности и ошибки в диагностике герпесвирусных нейроинфекций / Т.В.Матвеева, Э.З.Якупов, И.Ф.Хафизова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. - №3. - С.36-39.
102. Уломский, Е.Н. Фторсодержащие [1, 2, 4]триазоло[1, 5-а]пиримидины и [1, 2, 4]триазоло [5, 1-с][1, 2, 4]триазины / Е.Н.Уломский // Химия гетероциклических соединений. –2011. - №9. – С.1411-1417.
103. Учайкин, В.Ф. Герпесвирусные гепатиты / В.Ф.Учайкин // Инфекционные болезни. – 2012. –Т.10, №3. – С.80-82.
104. Фомин, В.В. Герпетическая инфекция у детей (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, ветряная оспа) / В.В.Фомин. – Екатеринбург: УГМА, 2008. – 183 с.
105. Халдин, А.А.Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы / А.А.Халдин, Д.В. Игнатьев // Эффективная

фармакотерапия. – 2011. - №2. – С.14-18.

106. Халдин, А.А. Терапевтические возможности 1%-крема пенцикловира при купировании обострений простого герпеса различных локализаций / А.А.Халдин // Лечащий врач. – 2011. - №3. – С.75-78.

107. Халдин, А.А. Терапевтические возможности 1-процентного крема “Фенистил Пенцивир” для купирования обострений простого герпеса различных локализаций / А.А.Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. - №6. – С.17-20.

108. Халдин, А.А. Стратегия и тактика ведения пациентов с герпес-вирусными инфекциями кожи и слизистых (стандартизация терапии) / А.А.Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. - №6. – С.44-47.

109. Хламова, О.Г. Перекисное окисление липидов и эндогенная интоксикация в патогенезе герпетического стоматита на фоне хронического тонзиллита / О.Г.Хламова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. –Т.10, № 3. – С.41.

110. Хонина, Т.Г. Новое в синтезе гидрофильных основ для фармацевтических композиций местного и наружного применения / Т.Г.Хонина // Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье». – Екатеринбург. - 2010. - С.127-129.

111. Хрусталева, В.В. Мутационное давление в геномах альфагерпесвирусов, поражающих человека / В.В. Хрусталева // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2008. - №2. – С.37-41.

112. Чернышева, Н.Д. Клинический опыт лечения инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта с использованием препарата на основе кремнийорганического глицерогидрогеля // Н.Д.Чернышева, Г.И.Ронь, Т.Г.Хонина, О.Н.Чупахин // Уральский медицинский журнал. – 2008. - № 10. – С.59–60.

113. Чернышева, Н.Д. Использование силативита в терапии тяжелой формы хронического афтозного стоматита / Н.Д.Чернышева, Т.Г.Хонина, Г.И.Ронь, О.Н.Чупахин // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С.69–71.

114. Чернышева, Н.Д. Оценка безопасности и переносимости препарата

- «Силативит» при применении у добровольцев / Н.Д.Чернышева, А.С.Назукин, Т.Г.Хонина, И.Н.Тосова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4. – С.121–123.
115. Шестакова, Т.С. Синтез противовирусного препарата «Триазавирин» меченного изотопами  $\{2\}H$  и  $\{15\}N^*$  /Т.С.Шестакова // Известия РАН.Серия химическая. – 2011. - №4. – С.714-717.
116. Шперлинг, Н.В. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона и индукторов интерферона при генитальном герпесе // Н.В.Шперлинг, А.В.Шаропина // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - №2-1. - С.104-107.
117. Шульдяков, А.А. Герпетическая инфекция у больных псориазом: совершенствование терапии / А.А.Шульдяков //Клиническая медицина. – 2012. – Т.90, №8. – С.61-63.
118. Шульженко, А.Е. Применение галавита в комплексном лечении рецидивирующего генитального герпеса у женщин / А.Е.Шульженко // Акушерство и гинекология. – 2011. - №5. – С.110-114.
119. Шумский, А.В. Диагностика и лечение различных форм десквамативного глоссита / А.В.Шумский, Т.Н.Модина, Е.В.Мамаева //Вестник современной клинической медицины. – 2010. - №1. – С.26-32.
120. Шурыгин, А. Инфекция, вызванная вирусами простого герпеса, у детей дошкольного возраста, инфицированных микобактериями туберкулеза / А.Шурыгин // Врач. – 2010. - №4. – С.43-44.
121. Эффективность и переносимость препарата Кагоцел при лечении герпетической инфекции / Т.И.Долгих, С.А.Масюкова, Л.А.Петренко [и др.] // Медлайн экспресс. – 2007. –Т.191, №2. – С.34-36.
122. Эффективность препарата Кагоцел при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе / Т.П.Оспельникова, В.О.Полонский, А.Н.Наровлянский [и др.]// Медлайн экспресс. – 2006. – Т.186, №2-3. – С.39-41.
123. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of acyclovir and famciclovir in the management of herpes zoster / M.G.Gopal, Shannoma, B.C.S.Kumar [et al.] // J Clin Diagn Res. – 2013. - №7. – P.2904-2907.



124. Acupuncture in acute herpes zoster pain therapy (ACUZoster) - design and protocol of a randomised controlled trial / J.Fleckenstein, S.Kramer, P.Hoffrogge [et al.] // BMC Complement Altern Med. - 2009. – Vol.12, №9. – P.31.
125. Acyclovir Lauriad(®): a muco-adhesive buccal tablet for the treatment of recurrent herpes labialis / C.Downing, J.Moayyad, A.Tamirisa, S.Tyning //Expert Rev Anti Infect Ther. – 2014. – Vol.12, №3. – P.283-287.
126. Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral-resistant recurrent herpetic keratitis / M.van Velzen, D.A.van de Vijver, F.B.van Loenen [et al.] // J Infect Dis. – 2013. – Vol.208, №9. – P.1359-1365.
127. Andrei, G. Herpes simplex virus drug-resistance: new mutations and insights / G.Andrei, R.Snoeck // Curr Opin Infect Dis. – 2013. – Vol.26, №6. – P.551-560.
128. A new antiviral drug Triazavirin: results of phase II clinical trial / O.I.Kiselev, E.G.Deeva, T.I.Mel'nikova [et al.] // Vopr Virusol. - 2012. – Vol.57, №6. – P.9-12.
129. Antiviral effects of blackberry extract against herpes simple virus type I / Robert J.Danaher, Chumnei Wang, Jin Dai [et al.]// Oral Surg Oral Med Pathol Oral radiol Endod. – 2011. – Vol.112. – P.31-35.
130. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication / I.Karpenko, S.Deev, O.Kiselev [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2010. - Vol.54, №5. – P.2017-2022.
131. Bader, M.S.Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches / M.S.Bader // Postgrad Med. – 2013. – Vol.125,№5. – P.78-91.
132. Basing approximate safe level of exposure to Triazavirin in air of workplace / L.V.Lukovnikova, G.I.Sidorin, L.I.D'iakova [et al.] // Med Tr Prom Ekol. – 2009. - №4. – P.44-47.
133. Bioactive activities of natural products against herpesvirus infection / M.Son, M.Lee, G.H.Sung[et al.] // J Microbiol. – 2013. – Vol.51, №5. – P.545-551.
134. Căpraru, C.L. Viral pathology and oral manifestation / C.L.Căpraru, C.Dorobăţ, N.C.Forna // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. – 2010. – Vol.114, №2. – P.381-385.
135. Characterization of DNA polymerase-associated acyclovir-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.] // *Jpn J Infect Dis.* – 2013. – Vol.66, №5. – P.404-410.

136. Chuang, S.K. There is modest evidence that systemic acyclovir or valacyclovir prevents recurrent herpes labialis / S.K.Chuang // *J Evid Based Dent Pract.* - 2013. – Vol.13, №1. – P.16-17.

137. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis / A. Cunningham, P. Griffiths, P. Leone [et al.]// *J Clin Virol.* – 2012. – Vol.53, №1. – P.6-11.

138. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: a randomized controlled trial / A.Mujugira, A.S.Magaret, C.Celum[et al.] // *J Infect Dis.* – 2013. – Vol.208, №9. – P.1366-1374.

139. Detection of serum IgA to HSV1 and its diagnostic role in sudden hearing loss / G. Scalia, C.I. Palermo, L. Maiolino [et al.]// *New Microbiol.* – 2013. – Vol.36, №1. – P.41-47.

140. Different aspects of virus persistence (review) / N.Barnabishvili, T.Topuria, P.Gamtsemlidze, M.Topuria // *Georgian Med News.* - 2012. -Vol.206. – P.73-78.

141. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study / Renata R.de Carvalho, Fernanda de P. Eduardo, Karen M.Ramaldo [et al.]// *Laser Med Sci.* – 2010. –Vol.25. – P.397-402.

142. Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis / H.Rahimi, T.Mara, J.Costella, M.Speechley [et al.]// *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* - 2012. – Vol.113, №5. – P.618-627.

143. Effect of ultrasound on herpes simplex virus infection in cell culture / M.Shintani, G.Takahashi, M.Hamada [et al.] // *Virol J.* - 2011. – Vol.22, №8. – P.446.

144. Erukhimovitch, V. Spectroscopic detection and identification of infected cells with herpes viruses / V. Erukhimovitch, M. Karpasasa, M.Huleihel // *Biopolymers.* - 2009. – Vol.91, №1. – P.61-67.

145. Everett, R.D. Study of early events during herpes simplex virus type 1 infection by confocal microscopy / R.D.Everett // *Methods.* - 2011. – Vol.55, №2. – P.144-152.

146. 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.] // *Dermatology, BMC.* - 2009.- №9. – P.3.
147. Exploring the nuclear envelope of herpes simplex virus 1-infected cells by high-resolution microscopy / P. Wild, C. Senn, C.L. Manera [et al.] // *J Virol.* - 2009. – Vol.83, №1. – P.408-419.
148. Failure to detect an association between aggressive periodontitis and the prevalence of herpesviruses / J.M. Stein, S. Said Yekta, M. Kleines [et al.] // *J Clin Periodontol.* - 2013. - Vol.40, №1. – P.1-7.
149. Fatahzadeh, M. Primary oral herpes: diagnosis & management / M.Fatahzadeh // *JNJ Dent Assoc.* – 2012. – Vol.83, №2. – P.12-13.
150. Ferreira, D.de C. Impact of low-intensity laser on the suppression of infections caused by Herpes simplex viruses 1 and 2: in vitro study / D. de C. Ferreira, F.O. Martins, M.T. Romanos // *Rev Soc Bras Med Trop.* - 2009. – Vol.42, №1. – P.82-85.
151. Field, H.J. Recent developments in anti-herpesvirus drugs / H.J. Field, R.A.Vere Hodge // *Br Med Bull.* – 2013. – Vol.106. – P.213-249.
152. George, A.K.Acute herpetic gingivostomatitis associated with herpes simplex virus 2: report of a case/ A.K.George, S.Anil//*J Int Oral Health.* – 2014. -№6. – P.99-102.
153. Gonzalez, M.I. Striated muscle involvement in experimental oral infection by herpes simplex virus type 1 // M.I.Gonzalez, N.A.Sanjuan // *J Oral Pathol Med.* – 2013. – Vol.42, №6. - P.486-490.
154. Herpes simplex / P.Chayavichitsilp, J.V.Buckwalter, A.C.Krakowski, S.F.Friedlander // *Pediatr Rev.* – 2009. –Vol.30, №4. –P.119–129.
155. Herpes virus reactivation by low-intensity diode and CO<sub>2</sub>lasers / H.M. Saleh, A.S. Shaker, A.M. Saafan, A.K. Ibrahim // *Photomed Laser Surg.* – 2011. – Vol.29, №2. – P.83-90.
156. High-intensity laser and photodynamic therapy as a treatment for recurrent herpes labialis / J.Marotti, F.F. Sperandio, E.R. Fregnani [et al.]// *Photomed Laser Surg.* - 2010. – Vol.28, №3. – P.439-444.

157. Hodgdon, A. Dental and related infections / A.Hodgdon // *Emerg Med Clin North Am.* – 2013. – Vol.31, №2. – P.465-480.
158. Hospital-based emergency department visits with herpetic gingivostomatitis in the United States / S.Elangovan, N.Y.Karimbux, S.Srinivasan [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2012. – Vol.113, №4. – P.505-511.
159. Hoyt, B. Histological spectrum of cutaneous herpes infections/ B.Hoyt, J. Bhawan // *Am J Dermatopathol.* – 2014. – Vol.36, №8. – P.609-619.
160. Hussin, A. Phenotypic and genotypic characterization of induced acyclovir-resistant clinical isolates of herpes simplex virus type 1 / A.Hussin, N.S. Nor, N.Ibrahim // *Antiviral Res.* – 2013. – Vol.100, №2. – P.306-313.
161. Improved permeability of acyclovir: optimization of mucoadhesive liposomes using the phospholipid vesicle-based permeation assay / E.Naderkhani, A.Erber, N.Skalko-Basnet, G.E.Flaten // *J Pharm Sci.* – 2014. – Vol.103, №2. – P.661-668.
162. Inborn errors of interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense / S.Y.Zhang, S.Boisson-Dupuis, A.Chapgier [et al.] // *Immunol. Rev.* - 2008. - Vol.226. - P.29-34.
163. Influence of rimantadine, ribavirine and triazavirine on influenza A virus replication in human monolayer and lymphoblastoid cell lines / T.D. Smirnova, D.M. Danilenko, M.Iu. Eropkin [et al.] // *Antibiot Khimioter.* -2011.- Vol.56, №11-12. – P.11-16.
164. Inhibition of HSV-1 replication by laser diode-irradiation: possible mechanism of action / G. Donnarumma, V. De Gregorio, A. Fusco [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* - 2010. – Vol.23, №4. – P.1167-1176.
165. Investigation of triazavirin antiviral activity against influenza A virus (H5N1) in cell culture / S.Ia.Loginova, S.V.Borisevich, V.A.Maksimov [et al.] // *Antibiot Khimioter.* – 2007. – Vol.52, №11-12. – P.18-20.
166. Islam, N. Diagnostic discussion. Secondary or recurrent herpetic stomatitis / N.Islam, I.Bhattacharyya, D.Cohen // *Today's FDA.* – 2013. – Vol.25, №5. – P.34-37, 39.

167. Koelle, D.M. Herpes Simplex: Insights on Pathogenesis and Possible Vaccines / D.M.Koelle, L.Corey // *Annu Rev Med.* – 2008. –Vol.59. – P.381–395.
168. Laudenbach, J.M.Oral medicine update: infectious oral lesions /J.M.Laudenbach // *J Calif Dent Assoc.* – 2013. – Vol.41, №4. – P.257-258.
169. Lee, Y. Combination treatment of surgical, post-traumatic and post-herpetic scars with ablative lasers followed by fractional laser and non-ablative laser in Asians / Y.Lee // *Lasers Surg Med.* - 2009. – Vol.41, №2. – P.131-140.
170. Linear erosive Herpes Simplex Virus infection in immunocompromised patients: the "Knife-Cut Sign" / Jocelyn A. Lieb, Stacey Brisman, Sara Herman [et al.]// *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol.47, №11. – P.1440–1441.
171. Low- and high-intensity lasers in the treatment of herpes simplex virus 1 infection / M.S. Bello-Silva, P.M. de Freitas, A.C. Aranha [et al.]// *Photomed Laser Surg.* – 2010. – Vol.28, №1. – P.135-139.
172. Martinez, V. Treatment to prevent recurrent genital herpes / V.Martinez, E.Caumes, O.Chosidow // *Curr Opin Infect Dis.* – 2008. –Vol.21, №1. –P.42–48.
173. Measurement of ganciclovir concentration in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // R.Rigo-Bonin, A.Padullés, S.Corrall-Comesaña [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2014. – Vol.427, №1. – P.58-64.
174. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glicerolates / T. G. Khonina, A. P. Safronov, E. V. Shadrina [et al.] // *Journal of Colloid and Interface Science* 365. – 2012. – P.81–89.
175. Melchjorsen, J. Activation and Evasion of Innate Antiviral Immunity by Herpes Simplex Virus / J.Melchjorsen, S.Matikainen, S.R.Paludan // *Viruses.* - 2009. - Vol.1. - P.737-759.
176. Murthy, S.C. Herpetic whitlow / S.C. Murthy, S.Shetty // *Indian Pediatr.* - 2011. – Vol.48, №8. – P.665.
177. Natural killer cell cytotoxicity in patients with recurrent herpes infections: diagnostic utility of a flow cytometric assay / L.A.Devlin, D.J.Haughton, A.D.Crockard, J.D.Edgar // *J Clin Pathol.* – 2010. – Vol.63, №3. – P.244-248.
178. Novel composite efficacy measure to demonstrate the rationale and efficacy of

- combination antiviral-anti-inflammatory treatment for recurrent herpes simplex labialis / C.M.Hull, M.J.Levin, S.K.Tyring, S.L.Spruance // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2014. – Vol.58, №3. – P.1273-1278.
179. Paladino, P. Mechanisms Employed by Herpes Simplex Virus 1 to Inhibit the Interferon Response / P.Paladino, K.L.Mossman // *Journal of Interferon & Cytokine Research.* - 2009. - Vol.29, № 9. - P.599-608.
180. Parys, S.P. Herpes simplex virus 1 infection on a reconstructive free flap / S.P.Parys, T.Leman, R.Gurfinkel // *Eplasty.* – 2013. - Vol.4. – P.13.
181. Patton, L.L. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease / L.L.Patton // *Dent Clin North Am.* – 2013. – Vol.57, №4. – P.673-698.
182. Photodynamic therapy for infections: clinical applications / G.B. Kharkwal, S.K. Sharma, Y.Y. Huang [et al.]// *Lasers Surg Med.* - 2011. –Vol.43, №7. – P.755-767.
183. Photodynamic therapy for the treatment of recurrent herpes labialis: preliminary results // F.F. Sperandio, J.Marotti, A.C.Aranha, C. de P.Eduardo // *Gen Dent.* - 2009. – Vol.57, №4. – P.415-419.
184. Predictors and outcomes of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: case-case-control investigation / D.Patel, D.Marchaim, G.Marcus [et al.] // *Clin Transplant.* – 2014. – Vol.28, №1. – P.1-5.
185. Preparation and physicochemical characterization of acyclovir cocrystals with improved dissolution properties / G.Bruni, M.Maietta, L.Maggi [et al.] // *J Pharm Sci.* – 2013. – Vol.102, №11. – P.4079-4086.
186. Prevalence of herpes simplex virus type 1 glycoprotein G (gG) and gI genotypes in patients with different herpetic diseases during the last four decades / A.Sauerbrei, F.Pfaff, R.Zell, P.Wutzler // *J Med Virol.* – 2012. – Vol.84, №4. – P.651-656.
187. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up / C.de P. Eduardo, L.M. Bezinelli, F.de P. Eduardo [et al.]// *Lasers Med Sci.* - 2012. – Vol.27, №5. – P.1077-1083.
188. Primary cultures of murine neurons for studying herpes simplex virus 1 infection and its inhibition by antivirals / J.Cymerys, T.Dzieciątkowski, A.Golke [et al.] // *Acta*

Virol. – 2013. - Vol.57, №3. – P.339-345.

189. Randall, R.E. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures / R.E.Randall, S.Goodbourn // J. Gen.Virol. - 2008. - Vol.89. - P.1-47.

190. 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.]// Rev Soc Bras Med Trop. - 2011. – Vol.44, №3. – P.397-399.

191. Runthala Ashish Tegument based in-silico drug targeting of herpes simplex virus-1 / Ashish Runthala //Саратовскийнаучно-медицинскийжурнал. – 2010. - №2. – С.353-357.

192. 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 // Pediatr Dermatol. - 2012. – Vol.29, №1. – P.105-110.

193. Schnitzler, P. Efficacy of plant products against herpetic infections / P. Schnitzler, J.Reichling // HNO. - 2011. – Vol.59, №12. – P.1176-1184.

194. Sobngwi Tambekou, J. Effect of HSV-2 serostatus on acquisition of HIV by young men: results of a longitudinal study in Orange Farm, South Africa / J.Sobngwi Tambekou // J Infect Dis. – 2009. –Vol.199, №7. – P.958–964.

195. Stoopler, E.T. Topical and systemic therapies for oral and perioral herpes simplex virus infections / E.T.Stoopler, R.Balasubramaniam //J Calif Dent Assoc. – 2013. – Vol.41, №4. – P.259-262.

196. Surveillance of herpes simplex virus resistance to antivirals: a 4-year survey / S.Burrel, C.Aime, L.Hermet [et al.] // Antiviral Res. – 2013. – Vol.100, №2. – P.365-372.

197. The antiviral drug acyclovir is a slow-binding inhibitor of (D)-amino acid oxidase / M.Katane, S.Matsuda, Y.Saitoh [et al.] // Biochemistry. – 2013. – Vol.52, №33. – P.5665-5674.

198. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1 / P.J. Muñoz Sanchez, J.L. Capote Femenías, A. Díaz Tejada, J.Tunér // Photomed Laser Surg. - 2012. - Vol.30, №1. – P.37-40.

199. The elaboration of new elementorganic hydrogels for pharmaceutical compositions of local and external application / L. P. Larionov, T. G. Khonina, P. V. Sorokin [et al.]// Materials of The 3rd China-Russia International Symposium on Pharmacology, Harbin, China. - 2008. – P.4–5.
200. Therapeutic efficacy of Triazavirin, a novel Russian chemotherapeutic, against influenza virus A (H5N1) // S.Ia.Loginova, S.V.Borisevich, V.A.Maksimov [et al.] // Antibiot Khimioter. – 2011. – Vol.56, №1-2. – P.10-12.
201. Therapeutic low-intensity red laser for herpes labialis on plasmid survival and bacterial transformation / L.P.Sergio, R. da S.Marciano, G.R.Teixeira [et al.]// Photochem Photobiol Sci. – 2013. – Vol.12, №5. – P.930-935.
202. Toxicity of triazavirin, a novel Russian antiinfluenza chemotherapeutic / S.Ia.Loginova, S.V.Borisevich, V.L.Rusinov [et al.] // Antibiot Khimioter. – 2012. – Vol.57, №11-12. – P.8-10.
203. Treister, N.S. Topical n-docosanol for management of recurrent herpes labialis / N.S.Treister, S.B.Woo // Expert Opin Pharmacother. – 2010. – Vol.11, №5. –P.853-860.
204. Triazavirin prophylactic efficacy against influenza virus A (H5N1) / S.Ia.Loginova, S.V.Borisevich, V.A.Maksimov [et al.] // Antibiot Khimioter. - 2010. – Vol.55, №9-10. – P.25-28.
205. Tubridy, E. Clinical Inquiry: Which drugs are most effective for recurrent herpes labialis? / E.Tubridy, G.Kelsberg, St. Anna L. // J Fam Pract. – 2014. – Vol.63, №2. – P.104-105.
206. Ulman, C.A. Herpes zoster in a 2-year-old vaccinated against varicella / C.A.Ulman, J.J.Trevino, R.K.Gandhi // Dermatol Online J. – 2014. – Vol.20, №1. – P.21259.
207. Usatine, R.P. Nongenital herpes simplex virus / R.P. Usatine, R.Tinitigan // Am Fam Physician. - 2010. - Vol.82, №9. – P.1075-1082.
208. Vere Hodge, R.A. Antiviral agents for herpes simplex virus / R.A. Vere Hodge, H.J. Field // Adv Pharmacol. – 2013. – Vol.67, №1. – P.38.
209. Villa, D. Herpes simplex virus lymphadenitis / D.Villa, B.Skinnider // Blood. –



2014. – Vol.123, №1. – P.12.

210. Virostatic potential of micro-nano filopodia-like ZnO structures against herpes simplex virus-1/Y.K.Mishra, R.Adelung, C.Röhl[et al.]//Antiviral Res. – 2011. – Vol.92, №2. – P.305-312.

211. Westley, S. Recurrent intra-oralherpes simplex 1 infection / S.Westley, R.Seymour, K.Staines // Dent Update. – 2011. – Vol.38, №6. – P.368-370, 372-374.

212. Widener, R.W. Herpes simplex virus/ R.W.Widener, R.J.Whitley// Handb Clin Neurol.– 2014. – Vol.123. – P.251-263.

213. Wong, Y.J. Systemic nucleoside antiviral agents may be effective in prevention of recurrent herpes labialis / Y.J. Wong, A.Veitz-Keenan // Evid Based Dent. – 2013. – Vol.14, №2. – P.54.

214. Young, V.N. Should antiviral medications be considered preoperatively for microlaryngoscopy in patients with a history of recurrent herpes stomatitis? /V.N.Young, P.Krishna, C.A.Rosen // J Voice. – 2013. – Vol.27, №1. – P.115-108.

215. Zinc(II) complexes of constrained antiviral macrocycles/A.Ross, J.H.Choi, T.M.Hunter[et al.]// Dalton Trans. – 2012. – Vol. 41. – P.6408-6018.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

## Приложение 1

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОЛИКЛИНИКА  
(343)240-34-07, 214-85-35

**АНКЕТА О СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ**

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_

Последнее посещение врача-стоматолога (по какому поводу) \_\_\_\_\_

Отвечая на вопросы, надо давать ответ да или нет по каждому пункту.

Сообщаемые Вами данные составляют врачебную тайну и не будут доступны посторонним лицам.

**ПЕРЕНЕСЕННЫЕ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Заболевания сердца и сосудов (какие)

Наличие кардиостимулятора

Инсульт

Повышение или понижение артериального давления

Заболевания легких (какие)

Бронхиальная астма

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Заболевания печени, гепатит

Заболевания щитовидной, паращитовидной и др. желез

Сахарный диабет

Травмы

Сотрясение головного мозга

Эпилепсия и др. заболевания центральной и периферической нервной системы

Заболевания крови

Нарушение свертываемости крови

Заболевания ЛОР-органов (уха, горла, носа)

Заболевания костной системы, суставов

Проводились ли исследования на СПИД?

Постоянно увеличены лимфатические узлы

Периодически появляются багровые или красные участки на коже, сыпь

Беспричинные головные боли

Отмечается потеря веса за последние 6 месяцев

Венерические заболевания

Проводились переливания крови (когда)

Проводились инъекции (внутримышечные, подкожные и др.) за последние 6 месяцев

Инфекционные заболевания

Проводилась лучевая или химиотерапия за последние 10 лет

Операции

Другие заболевания (какие)

Ваша работа связана (ранее или сейчас) с вредными факторами: химическими, физическими (излучения, высокое давление, вибрация и т.д.)

Бывает головокружение, потеря сознания, одышка при введении анестетиков или др. лекарственных препаратов

**АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ**

- На местные анестетики
- На антибиотики
- На сульфаниламиды
- На препараты йода
- На гормональные препараты
- На другие лекарственные препараты
- На пыльцу и растения
- На пищевые продукты
- На шерсть животных
- На другие вещества
- Постоянно или периодически принимаю лекарственные препараты
- Проводилось лечение иных заболеваний за прошедшие дни, недели, месяцы
- Состою на учете в лечебном учреждении (какой специалист)
- Последнее общемедицинское обследование проводилось в \_\_\_\_\_ году

**СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ**

- Наличие болей и щелканье в височно-нижнечелюстном суставе
- Кровоточивость десен при чистке зубов (периодическая, постоянная)
- Проявление герпеса (простуды) на губах с периодичностью \_\_\_\_\_ раз в год
- Проявление трещин губ, заед
- Бруксизм (ночное скрежетание зубов)
- Периодическое проявление язв в полости рта
- Периодическая или постоянная сухость во рту
- Хотелось бы изменить цвет или форму зубов
- Чувствую запах изо рта
- Вредные привычки (курение, прием алкоголя и наркотических средств)
- Характер питания (диета, вегетарианство, нерегулярное питание и др.)

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОК**

- Беременны ли Вы
- Являетесь ли кормящей матерью
- Принимаете ли гормональные препараты (постоянно или периодически)

Я искренне ответил(а) на пункты анкеты. Дополнительно хочу сообщить о состоянии своего здоровья следующее:

- Мне известно, что сведения о состоянии здоровья надо периодически обновлять.
- Я информирован(а) о том, что результаты лечения зависят от состояния моего здоровья и о том, что гарантия на каждую выполненную работу будет определяться с учетом моего здоровья.

Я знаю, что в случае приема лекарственных препаратов перед посещением стоматолога мне надо сообщать об этом врачу.

Я информирован(а) о необходимости выполнения рентгенологических методов обследования на различных этапах стоматологического лечения.

Я имел(а) возможность задать врачу все интересующие меня вопросы.

“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

\_\_\_\_\_

подпись пациента

Специализированный валидированный опросник качества жизни  
 «Профиль влияния стоматологического здоровья» (OHIP-49 RU)  
 («The Oral Health Impact Profile» Gary D. Slade, B.D.Sc., D.D.P.H., Ph.D., Department of Dental Ecology, School of Dentistry,  
 University of North Carolina, September, 1997)

Измерение	Балл	№	Вопрос
Ограничение функции	1,253	1.	Возникали ли у Вас трудности в жевании какой-либо пищи, вызванные проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ограничение функции	1,036	2.	Возникали ли у Вас проблемы с произношением каких-либо слов, вызванные проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ограничение функции	0,747	3.	Замечали ли Вы у себя какой-либо зуб, который выглядит плохо?
Ограничение функции	1,059	4.	Чувствовали ли Вы, что Ваш внешний вид ухудшился в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ограничение функции	1,154	5.	Чувствовали ли Вы, что Ваше дыхание несвежее в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ограничение функции	0,931	6.	Чувствовали ли Вы, что Ваша способность чувствовать вкус ухудшилась в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ограничение функции	1,181	7.	Ловили ли Вы когда-нибудь Вашу пищу зубами или зубными протезами?
Ограничение функции	1,168	8.	Чувствовали ли Вы, что Ваше пищеварение ухудшилось в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физический дискомфорт	1,213	9.	Возникали ли у Вас болезненные образования в полости рта?
Физический дискомфорт	0,937	10.	Возникла ли у Вас боль в челюсти?
Физический дискомфорт	1,084	11.	Возникла ли у Вас когда-нибудь головная боль в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физический дискомфорт	1,053	12.	Возникла ли у Вас чувствительность зубов, например, вследствие приема горячей или холодной пищи или напитков?
Физический дискомфорт	1,361	13.	Возникла ли у Вас зубная боль?
Физический дискомфорт	1,088	14.	Возникла ли у Вас боль в деснах?
Физический дискомфорт	0,998	15.	Возникал ли у Вас дискомфорт при приеме какой-либо пищи в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физический дискомфорт	1,264	16.	Возникали ли у Вас болезненные участки в полости рта?
Ограничение функции	1,472	17.	Чувствовали ли Вы, что Ваши зубные протезы не хорошо прилегают?
Физический дискомфорт	1,002	18.	Считаете ли Вы, что Ваши зубные протезы не удобны?
Психологический дискомфорт	2,006	19.	Были ли Вы встревожены стоматологическими проблемами?
Психологический дискомфорт	1,902	20.	Были ли Вы озабочены своими зубами, состоянием полости рта или зубных протезов?
Психологический дискомфорт	2,252	21.	Делали ли Вас несчастными стоматологические проблемы?
Психологический дискомфорт	1,815	22.	Чувствовали ли Вы дискомфорт по поводу своего внешнего вида в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Психологический дискомфорт	2,025	23.	Чувствовали ли Вы напряжение в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физические расстройства	1,109	24.	Была ли Ваша речь неразборчивой в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?

Физические расстройства	1,111	25.	Были ли не понятны другим людям какие-либо из Ваших слов в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физические расстройства	1,051	26.	Чувствовали ли Вы, что Ваша пища стала менее вкусной в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физические расстройства	1,068	27.	Были ли Вы не способны почистить Ваши зубы правильно в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физические расстройства	1,266	28.	Избегали ли Вы приема какой-либо пищи в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физические расстройства	1,022	29.	Был ли Ваш рацион неудовлетворительным в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физические расстройства	1,351	30.	Были ли Вы не в состоянии принимать пищу в Вашем зубном протезе в связи с проблемами с ним?
Физические расстройства	1,070	31.	Избегали ли Вы улыбаться в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Физические расстройства	0,952	32.	Были ли Вы вынуждены прервать прием пищи в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Психологические расстройства	1,950	33.	Был ли Ваш сон прерван в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Психологические расстройства	1,393	34.	Были ли Вы расстроены проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Психологические расстройства	1,646	35.	Было ли Вам сложно расслабиться в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Психологические расстройства	1,936	36.	Чувствовали ли Вы себя подавленным в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Психологические расстройства	1,638	37.	Была ли Ваша концентрация нарушена из-за проблем с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Психологические расстройства	1,437	38.	Были ли Вы несколько смущены в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Социальная дезадаптация	1,572	39.	Избегали ли Вы выйти куда-либо в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Социальная дезадаптация	2,555	40.	Были ли Вы нетерпимы к своему партнеру или членам семьи по причине проблем с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Социальная дезадаптация	1,832	41.	Было ли Вам сложно наладить взаимоотношения с другими людьми в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Социальная дезадаптация	2,236	42.	Были ли Вы несколько раздражительны при общении с другими людьми в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Социальная дезадаптация	1,805	43.	Было ли Вам сложно выполнять Вашу повседневную работу в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ущерб	2,112	44.	Чувствовали ли Вы, что Ваше общее здоровье ухудшилось в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ущерб	1,420	45.	Терпели ли Вы какие-либо финансовые потери в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ущерб	1,545	46.	Были ли Вы не в состоянии достаточно наслаждаться компанией других людей в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ущерб	1,567	47.	Чувствовали ли Вы, что жизнь в целом стала приносить меньше удовлетворения в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ущерб	1,879	48.	Были ли Вы полностью не в состоянии функционировать в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или зубными протезами?
Ущерб	1,476	49.	Были ли Вы не в состоянии работать в свою полную силу в связи с проблемами с Вашими зубами, состоянием полости рта или протезами?

**КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ****ПРИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И  
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

127051, Москва, Петровский бульвар д. 8

Тел. 625-41-90, 625-44-21, 625-44-91 (факс)

**КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ**  
ПРИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ  
ПО НАДЗОРУ И СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
т. 625-41-90, 625-44-21 ф.625-44-91

**ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА № 72**

Заседания Комитета по Этике

от «23» июня 2010 г

Заседание состоялось в помещении ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора 23.06.2010 г. в 15 час. по адресу: Петровский бульвар д.8, стр 2.

**Участствовали:** Раменская Г.В. - председатель Комитета по этике, члены Комитета по Этике - Белушкина Н.Н., Богданова Н.В., Борисов В.И., Васюк Ю.А., Волченко Н.Н., Григорян В.А., Гуськова Т.А., Дурнев А.Д., Жилиев Е.В., Ильина Н.И., Маликов А.Я., Маслова О.И., Моисеев С.В., Михайлова Н.А., Мосолов С.Н., Ревазова Ю.А., Скулачева Т.В., Сдвижков А.М., Стародубцев А.К., Юшук Е.Н.

**Присутствовали:** Савченко А.Ю. - руководитель отдела организации проведения клинических исследований лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП. Кузнецова А.А., Конюшкова А.Н., Чудова Н.В., Уманская О.А. - научные сотрудники отдела организации проведения клинических исследований лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП.

**Слушали:** Заявление ООО «Силафарм» по поручению Института органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН об одобрении проведения клинического исследования препарата «Силативит» в соответствии с протоколом б/н: «Оценка безопасности и переносимости препарата “Силативит” при применении у добровольцев».

**Дело № ЭК-39647****Документы, приложенные к заявлению:**

1. Протокол клинического исследования – версия 01; май, 2010 г.
2. Индивидуальная регистрационная карта – версия 01; май, 2010 г.
3. Информация для добровольца и форма информированного согласия – версия 01; май, 2010 г.
4. Дневник (анкета) добровольца
5. Брошюра исследователя – версия 01; май, 2010 г.
6. Список исследовательских центров (1центр)
7. Оригинал резюме исследователей ( Чернышева Н.Д.)
8. Ксерокопия полисов страхования (РОСНО) ответственности за вред, причиненный здоровью пациентов: № К7-6510510/1 от 17.05.2010г. и гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических испытаний: № Г-44-6510510/1 от 17.05.2010г. (20 добровольцев; 1 исследовательский центр; до 01.09.2011 г.).

**Решили:** Принять положительное этическое заключение, одобрить проведение клинического исследования препарата «Силативит» ООО «Силафарм» по поручению Института органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН в соответствии с протоколом б/н: «Оценка безопасности и переносимости препарата «Силативит» при применении у добровольцев».

Председатель Комитета по Этике



Г.В. Раменская

**КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ**  
ПРИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ  
ПО НАДЗОРУ И СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
т. 625-41-80, 625-44-21 ф. 625-44-91

Руководитель отдела организации  
проведения клинических исследований  
лекарственных средств



А.Ю. Савченко

Исп. Конюшкова А.Н.  
625-41-90