

Державна установа
«ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГРИШАКОВА Анна Миколаївна

УДК 616.314-089.23+616.314.2:616-76

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО
ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ У ДІТЕЙ**

14.01.22 – стоматологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Скиба Василь Якович**, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса, завідувач консультативно-поліклінічного відділення

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Ковач Ілона Василівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри дитячої стоматології

- доктор медичних наук, професор **Савичук Олександр Васильович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань

Захист відбудеться 23 квітня 2018 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.563.01 в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» за адресою: 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11).

Автореферат розісланий 21 березня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Бабеня

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Герпетична інфекція являється однією з найпоширеніших вірусних інфекцій в світі. За даними експертів ВООЗ, загальна зараженість герпесвірусами коливається від 50 % до 100 %, що обумовлює соціальну значимість герпесвірусних захворювань. Третина населення Земної кулі хворіє на герпетичну інфекцію, а більше половини таких хворих щорічно переносять декілька атак захворювання, у тому числі такі, що супроводжуються змінами у порожнині рота (Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., 2005; Железнова Г.Ф., 2006; Лесницький А.И. с соавт., 2006; Мандарлы С.Г. с соавт., 2011; Лукиных Л.М., Спиридонова С.А., 2013; Гевкалюк Н.А., 2015; Cheever A. et al., 2000; Frucht D. et al., 2001).

Особливої гостроти проблема герпетичної інфекції набуває в дитячій стоматологічній практиці, тому що первинне інфікування відбувається ще в ранньому дитинстві. При цьому однією з найчастіших клінічних проявів первинної герпетичної інфекції є гострий герпетичний стоматит (ГГС). Ураження слизової оболонки порожнини рота у таких хворих порою перебігають у тяжкій формі, супроводжуються виникненням частих рецидивів і розвитком асоційованих форм захворювання (Дранник Г.Н., Свирдо Е.В., 2008; Деркач М.І. із співавт., 2010; Савичук Н.О., 2011; Климова Т.Н. с соавт., 2013; Лукиных Л.М., Тиунова Н.В., 2013; Гевкалюк Н.О., 2015; Дуда О.К., 2015; Unskilla A., 2001; Duerest R., 2003).

Проникнення HSV в організм людини і його подальша реплікація ініціюють включення каскаду метаболічних, імунних реакцій, розвиток деструктивних, захисних та репаративних процесів.

Відомо, що перебіг герпетичної інфекції супроводжується порушеннями в імунній системі, розвиток яких залежить від якості імунної відповіді людини на проникнення та ушкоджуючу дію HSV. Характер імунної відповіді залежить від домінуючої участі Т-лімфоцитів-хелперів (Th) типів 1 та 2, що різняться за типом цитокінів, які вони продукують. Цитокіни, що синтезуються Th1-лімфоцитами сприяють зменшенню вірусної реплікації та прискоренню клінічного одужання хворих. Цитокіни, які секретуються Th2-лімфоцитами, володіють протилежною дією. Саме дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 – лімфоцитів може бути одним з основних факторів в механізмах хронізації та прогресуванні захворювання (Харламова Ф.С. с соавт., 2006; Ершов Ф.И., 2006; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Данилейченко В.В. із співавт., 2009; Oral S.M., De Palo V.A., 2000; Naoumov N.V., 2005).

У хворих на герпетичну інфекцію виявлено зниження активності НК-клітин, зменшення абсолютної кількості та зниження активності CD3+ та CD4+ лімфоцитів, підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів. У таких

умовах низького імунологічного контролю не тільки стає неможливим процес елімінації вірусу з організму хворого, але й створюються сприятливі умови для його розповсюдження (Проценко Т.В., 2005; Черных Е.Р. с соавт., 2006; Нагоев Б.С., Камбачокова З.А., 2010; Dinarello С., 2008).

Особливої уваги, на наш погляд, заслуговує активація вільно-радикального окислення (ВРО) і порушення, що відбуваються в системі антиоксидантного захисту. Саме надлишкові продукти пероксидації, які неспроможна нейтралізувати антиоксидантна система (АОС), чинять ушкоджуючий вплив на біомембрани клітин і їх функціональну активність (Овчинникова В.В., 2005; Кравченко Л.С., Бас Н.О., 2011; Нагоев Б.С., Бецунова А.М., 2012; Скрипников П.Н. с соавт., 2012; Ковач І.В., Кравченко Л.І., 2016; Stoopler E.T., Greenberg M.S., 2003; Yu J. et al., 2006).

Існує певний зв'язок між АОС і імунною системами: компоненти АОС перешкоджають підвищеному радикалоутворенню в імунокомпетентних клітинах і, насамперед, у фагоцитах. Будь-які зміни з боку однієї з цих систем обов'язково призводить до змін в іншій, розвивається вторинний імунодефіцит. Але особливості показників системи ПОЛ-АОС при гострому герпетичному стоматиті та їх взаємозв'язок з імунологічними показниками, особливо у дітей раннього віку, висвітлені лише в поодиноких дослідженнях, до того ж, представлені дані порою є суперечними.

Останніми роками суттєво збільшився арсенал засобів, призначених для терапії хворих на герпетичну інфекцію, в тому числі й гострий герпетичний стоматит (Савичук Н.О., 2011), проте не завжди висока ефективність загальноприйнятих схем лікування нерідко призводять до значного погіршення фізичного і психічного стану дітей. На наш погляд, детальніше знання основних ланок патогенезу гострого герпетичного стоматиту дозволить підвишити ефективність лікування хворих й прискорити їх повну реабілітацію.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»: «Дослідити порушення процесів мінералізації та колагеноутворення у порожнині рота при стоматологічній патології та удосконалити методи ранньої діагностики та корекції цих порушень» (Шифр НАМН 098.16, № ДР 0116U004300). Здобувач є співвиконавцем окремих фрагментів зазначеної теми.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей шляхом розробки і використання обґрунтованого комплексу етіопатогенетичних засобів на підставі вивчення основних патогенетичних ланок захворювання.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні **завдання**:

1. Вивчити склад мікрофлори в ротовій порожнині у дітей з гострим герпетичним стоматитом залежно від тяжкості перебігу хвороби.
2. Визначити вміст продуктів перекисного окислення ліпідів та показники ферментів антиоксидантного захисту у сироватці крові дітей з гострим герпетичним стоматитом у дітей залежно від тяжкості перебігу хвороби.
3. Дослідити показники клітинного і гуморального імунітету у дітей з гострим герпетичним стоматитом залежно від тяжкості перебігу хвороби.
4. Визначити взаємозв'язок між показниками перекисного окиснення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту, імунної системи у дітей з гострим герпетичним стоматитом залежно від тяжкості перебігу хвороби.
5. Оцінити ефективність запропонованого комплексного лікування дітей з тяжким перебігом гострого герпетичного стоматиту.

Об'єкт дослідження – гострий герпетичний стоматит.

Предмет дослідження – обґрунтування та оцінка ефективності комплексу засобів для лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей.

Методи дослідження: аналітичні – для визначення мети та завдань дослідження; клінічні – для вивчення особливостей уражень слизової оболонки порожнини рота та оцінки ефективності запропонованого лікування у дітей з ГГС; мікробіологічні – для вивчення складу мікрофлори та ступеня дисбіозу порожнини рота дітей з ГГС; імунологічні – для оцінки стану імунологічної системи дітей з ГГС; біохімічні – для оцінки активності ферментів ротової рідини і сироватки крові та стану неспецифічної резистентності ротової порожнини дітей з ГГС; статистичні – для обробки результатів дослідження та визначення обґрунтованості й достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові дані про особливості складу мікрофлори слизової оболонки порожнини рота у дітей з гострим герпетичним стоматитом в залежності від тяжкості перебігу хвороби.

Уточнено наукові дані про те, що зміни, які відбуваються у субпопуляційному складі лімфоцитів, з боку окремих цитокінів, разом із недостатністю інтерферогенезу призводять до формування імунодефіцитного стану у дітей з гострим герпетичним стоматитом.

Підтверджено наукові дані про те, що пригнічення інтерферогенезу є наслідком негативних процесів, які відбуваються в результаті реплікації вірусу та активації перекисного окислення ліпідів в організмі хворих.

Вперше комплексно досліджено показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної, імунної систем у дітей з гострим герпетичним стоматитом та виявлено взаємозв'язок між показниками системи ПОЛ/АОС, імунної системи і тяжкістю перебігу гострого герпетичного стоматиту.

Показано, що порушення в системі інтерферону (у вигляді зниження інтерферогенезу) перебігають на фоні зростаючого дисбалансу в системі ПОЛ/АОС, що підтверджується вираженим кореляційним зв'язком між вмістом G-SH та IFN- α ($r= 0,883$) і IFN- γ ($r= 0,953$), а також зворотним кореляційним зв'язком між вмістом дієнових кон'югатів та вмістом IFN- α ($r= -0,963$) і IFN- γ ($r= -0,953$); концентрацією МДА та IFN- α ($r= -0,833$) і IFN- γ ($r= -0,923$).

В результаті проведених досліджень встановлено певний дисбаланс в системі ПОЛ/АОС у дітей з гострим герпетичним стоматитом, ступінь порушень яких залежить від вираженості клінічних ознак герпетичного стоматиту і тяжкості перебігу, про що свідчить збільшення рівня дієнових кон'югатів у хворих з легким перебігом стоматиту в 1,2 рази порівняно із здоровими дітьми, у хворих з тяжким перебігом стоматиту – в 2,1 рази.

Доведено, що однією з причин накопичення токсичних продуктів пероксидації є пригнічення функціональної спроможності глутатіонової протиперекисної системи, активність якої зменшується в залежності від тяжкості стоматиту (на 23,6 % легкому перебігу стоматиту, на 37,5 % при середньотяжкому перебігу, на 56,5 % при тяжкому перебігу захворювання).

Вперше показано, що використання патогенетично обґрунтованого лікувально-профілактичного комплексу дітьми із тяжким перебігом гострого герпетичного стоматиту сприяє зниженню інтенсивності процесів вільнорадикального окислення ліпідів (на 18,1 % у порівнянні з традиційним лікуванням), відновлення функціональної активності глутатіонової протиперекисної системи (збільшення на 30,2 %), інтерферогенезу (до рівня здорових дітей), усунення дисбалансу основних регуляторних цитокінів (збільшення числа CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ та CD56⁺ лімфоцитів при одночасному зменшенні CD8⁺ і CD20⁺ лімфоцитів), сприяє розвитку збалансованої імунної реакції організму хворих у відповідь на втручання і подальшу реплікацію HSV.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано та впроваджено в практику спосіб лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей, який полягає у сполученому застосуванні противірусних й імуномодельюючих засобів гропрінозину та лаферобіону, пробіотику біфідумбактерину, десенсибілізуючого засобу кларітину; додатковому місцевому застосуванні пребіотичного адаптогену квертуліну (у вигляді гелю), безспиртового еліксиру «Лізомукоїд» й антиоксиданту катомасу; за наявності висипань на шкірних покривах – застосування противірусної мазі «Ацикловір».

Вперше показано, що застосування запропонованого комплексного лікування покращує перебіг гострого герпетичного стоматиту, призводить до скорішого усунення клінічних проявів стоматиту (на 21,5 %) та скорочення тривалості хвороби (на 2,5 дні у порівнянні з традиційною терапією).

Результати роботи впроваджені в лікувальну практику клінічних відділів ДУ «ІС ЩЛХ НАМН», стоматологічних поліклінік м. Одеси, м. Харкова та м. Дніпра.

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі Одеського національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Харківської медичної академії післядипломної освіти, на курсах інформації і стажування в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено аналіз наукової літератури з обраної теми, патентно-інформаційний пошук, самостійно проведено комплексне обстеження здорових осіб й лікування хворих. Разом з науковим керівником сформульовано мету і завдання дослідження, обрані адекватні методи дослідження, сформульовані основні висновки й рекомендації роботи. Дисертантка приймала участь у виконанні біохімічних, імунологічних, мікробіологічних досліджень, самостійно здійснила статистичну обробку отриманих результатів та провела їх аналіз, впровадила результати наукових досліджень у клінічну практику.

Клінічні дослідження проведені на базі КУ «Міська клінічна інфекційна лікарня» м. Одеси та у відділенні стоматології дитячого віку ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», м. Одеса.

Імунологічні дослідження проведені на базі КУ "Одеський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом", біохімічні й мікробіологічні – в лабораторіях КУ «Міська клінічна інфекційна лікарня» м. Одеси.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні методи лікування зубо-щелепних аномалій. Профілактика основних стоматологічних захворювань при ортодонтчному лікуванні» (Одеса, 2011); міжнародній науково-практичній конференції «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» (Дніпро, 2016); науково-практичній конференції «Профессиональное здоровье работников транспорта как составляющая общественного здоровья в Украине» (Одеса, 2017).

Публікації. За матеріалами роботи надруковано 6 наукових робіт, з яких 5 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України, у стаття у науковому виданні Польщі), 1 тези доповіді на науково-практичній конференції.

Об'єм та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках принтерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 3-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної

літератури (164 джерела, з яких 58 написано латиницею) та додатку. Робота містить 16 таблиць, ілюстрована 16 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань досліджень було проведено комплекс клінічних, клініко-лабораторних й статистичних досліджень.

Клінічні дослідження. Всього під спостереженням знаходилися 159 дітей з гострим герпетичним стоматитом (ГГС) з легкою, середньою та тяжкою формою захворювання віком від 6 місяців до 3-х років, які проходили лікування в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» (Одеса) та КУ «Міська клінічна інфекційна лікарня» м. Одеса.

Серед обстежених дітей були 76 хлопчиків і 83 дівчини. Під час підбору дітей до груп спостереження намагалися включати осіб без супутньої патології, або осіб, у яких супутні захворювання клінічно себе не проявляли. Пацієнти були включені в дослідження за випадковою ознакою та після підписання батьками інформованої згоди.

Контрольну групу склали 30 здорових дітей аналогічного віку, в яких протягом 3-х місяців до обстеження не спостерігалось інфекційних захворювань.

Діагноз ГГС встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів захворювання (характер та локалізація елементів уражень СОПР, площа ураження, кількість везикул, тяжкість симптоматичного гінгівіту, лімфаденіт). Підтверджували знайденням у ротовій рідині дітей вірусу Herpes simplex 1 та 2 типу за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для оцінки ступеня гематологічних порушень дітей с ГГС проводили загальний аналіз крові.

Для оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу було відібрано 65 дітей з важкою формою гострого герпетичного стоматиту, які були розподілені на 2 групи: групу порівняння (32 дитини) та основну групу (33 дитини).

Дітям групи порівняння для лікування ГГС призначали загальноприйнятту терапію, яка передбачала використання герпесвіру, антибіотиків широкого спектру дії, антигістамінних засобів (кларитин у вигляді сиропу по 5 мл на добу, № UA/2171/02/01 від 06.01.2011 р.).

Дітям основної групи призначали обґрунтований й патогенетично спрямований комплекс лікувально-профілактичних засобів (табл. 1).

Таблиця 1

Комплексне лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей

Препарат	Дозування	Терміни	Основна дія
Загальне лікування			
Гропрінозин (UA/6286/02/01)	у вигляді сиропу, добова доза 50 мг/кг маси тіла за 3 прийоми	10 днів	протівірусна імуномодуюча
Лаферобіон (UA/13779/01/01)	ректальні супозиторії, по 500000 ОД двічі на день	7 днів	протівірусна, антимікробна, імуномодуюча, протизапальна, антипроліферативна
Біфідум- бактерін (№ 136/09- 300200000)	по 1 пакетик 3-4 рази на день	3 тижня	пробіотична
Кларитин (UA/2171/02/01)	у вигляді сиропу по 5 мл на добу	1 тиждень	антигістамінна
Місцеве лікування			
Квертулін (№ 05.03.02 - 06/44464)	у вигляді гелю нанесення на СОПР 2 рази на добу	до повної епітелізації	адаптогенна, пребіотична, антиоксиданта, протизапальна
Лізомукоїд (ТУ У 24.5-13903778- 37-2005; № 05.03.02- 04/29065)	1 ч.л. еліксиру на ¼ склянки води, обробка СОПР 2 рази на день	до повної епітелізації	антимікробна, протизапальна, протівірусна, ранозагоювальна, імуностимулююча, очищувальна
Катомас (ТУ У 013903778-81- 99; № 05.03.02- 06/11539)	аплікацій на СОПР 3 рази на день	до повної епітелізації	кератопластична
Ацикловір (мазь) (UA/14085/01/01)	нанесення на уражені ділянки шкіри 5 разів на день	5 днів	протівірусна

В обох групах за необхідності проводили дезінтоксикаційну терапію.

Мікробіологічні дослідження. Забір матеріалу для дослідження здійснювали натще або через 2-3 години після їжі з поверхні СОПР стандартним стерильним тампоном транспортної системи «Sarstedt» (Німеччина). Після забору матеріалу тампони поміщали в стерильні пробірки і відправляли в лабораторію для дослідження. Проводили посів отриманого матеріалу на спеціальні живильні середовища фірми «Bіо Merіеux» (Франція). Культивування матеріалу на поживних середовищах здійснювали у термостаті при температурі 37 °С 3-5 діб, анаеробних культур – мікроанаеростатах фірми «Bіо Merіеux». Ідентифікацію виділених мікроорганізмів здійснювали загальноприйнятими методами з урахуванням морфологічних, культуральних і біохімічних властивостей.

Визначали 4 ступеня дисбіозу мікрофлори порожнини рота (Хазанова В.В. с соавт., 1996).

Біохімічні дослідження ротової рідини дітей включали визначення концентрації дієнових кон'югатів (ДК) (Стальная И.Д., 1977), малонового

діальдегіду (МДА) (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), відновленого глутатіону (G-SH) та активності глутатіонредуктази (ГР) (Путилина Е.Ф., 1982).

Імунологічні дослідження проведені з метою вивчення стану системи ІFN (вміст сироваткового ІFN, рівень ІFN α і ІFN- γ), стану та динаміки клітинної ланки імунітету, субпопуляції лейкоцитів в крові дітей з ГГС.

Кількісне визначення цитокінів здійснювали методом проточної лазерної цитометрії із застосуванням парамагнітних часток, кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів – методом проточної лазерної цитометрії з використанням моноклональних антитіл з подвійною міткою. Для проведення досліджень використовували проточний лазерний цитофлюорометр FACS Calibur™ System та тест-системи виробника (Becton Dickinson, США) (Дамбаева С.В. с соавт., 2002).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб в програмі Stat Plus 2009. Бази даних формувалися в таблицях Microsoft Excel. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). За допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t) оцінювали вірогідність різниці середніх величин у групах порівняння (p). Для оцінки достовірності різниці якісних ознак між двома незалежними вибірками застосовували метод хі-квадрат (χ^2). Для оцінки достовірності різниці ознак між двома залежними вибірками застосовували критерій Вілкоксона. Ступень зв'язку між ознаками оцінювали методом рангової кореляції Спірмена з обчисленням коефіцієнта кореляції (r), враховували характер і силу кореляційного зв'язку.

Результати дослідження та їх обговорення. При обстеженні 159 дітей з ГГС легкий перебіг захворювання діагностовано у 13 дітей (8,1 %), середньотяжкий – у 81 дитини (51 %), тяжкий перебіг – у 65 дітей (40,9 %). Низьку питому вагу дітей з легким перебігом ГГС можна пояснити нечастим звертанням батьків за медичною допомогою.

До появи висипу на слизовій оболонці батьки вказували на в'ялість, зниження апетиту або відмову від їжі, капризність, поганий сон у дітей. Слід відмітити, що такі клінічні прояви спостерігали в усіх групах дітей з ГГС.

Основні клінічні прояви ГГС у дітей з залежності від ступеня тяжкості захворювання представлено у табл. 2.

У загальному аналізі крові дітей із середньотяжким перебігом ГГС відзначали помірну лейкопенію, лімфо-, моноцитоз, прискорення ШЗЕ, при тяжком перебізі – виражену лейкопенію, зсув лейкоцитарної формули вліво, поодинокі плазматичні клітини, значне прискорення ШЗЕ.

Таблиця 2

Основні клінічні ознаки у дітей з гострим герпетичним стоматитом

Клінічні ознаки		Легкий (n = 13)		Середньо- тяжкий (n = 81)		Тяжкий (n = 65)		Всього (n = 159)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Непокій		7	53,8	46	56,8	42	64,6	95	59,7
Відмові від їжі		13	100	81	100	65	100	159	100
Нудота, блювота		1	7,7	8	9,9	19	29,2	28	17,6
Порушення сну		4	30,8	67	82,7	54	83,1	125	78,6
Слиноотеча		3	23,1	54	66,7	61	93,8	118	74,2
Лімфаденіт		8	61,5	81	100	65	100	154	96,8
Блідість шкірних покривів		2	15,4	70	86,4	63	96,9	135	84,9
Кровоточивість ясен		-		53	65,4	52	80	105	66,0
Локалізація висипу	СОПР	13	100	81	100	65	100	159	100
	носогубний трикутник	2	15,4	23	28,4	35	53,8	60	37,7
	вії, кон'юнктиви	-	-	6	7,4	7	10,8	13	8,2
	шкірні покриви	-	-	7	8,6	11	16,9	18	11,32
Температура тіла, °С		37,26 ± 0,21		37,81 ± 0,73		39,36 ± 0,62			

При проведенні мікробіологічних досліджень виявлено значні зміни складу мікрофлори дітей з ГГС від показників здорових дітей. Так, у складі мікрофлори порожнини рота здорових дітей найбільшу питому вагу склали факультативні анаероби – *Streptococcus mitis* (100 %) і *Lactobacillus* (90 %). У 7 дітей (23,3 %) знаходили непатогених представників роду *Corynebacterium* (дифтероїди і паличка Гофмана), у 6 дітей (20 %) – *Candida albicans*, у 5 дітей (16,7 %) – *Staphylococcus aureus*, у 2 дітей (6,7 %) – *Staphylococcus epidermidis*.

У дітей з ГГС склад мікрофлори ротової порожнини був іншим і залежав від ступеня тяжкості герпетичної інфекції. Слід відмітити, що при легкому перебігу ГГС зміни були незначними і характеризувалися, переважно, зменшенням вмісту *Streptococcus mitis*, *Lactobacillus* і *Candida albicans*.

При середньотяжкому і при тяжкому перебігу ГГС мало місце значне зменшення вмісту *Streptococcus mitis* і *Lactobacillus*. Якщо при середньотяжкій формі ГГС *Streptococcus mitis* зустрічався в 54,3 % випадків, то при тяжкій формі – лише у 29,2 % дітей. Більш значні відмінності частоти виявлення відзначені при дослідженні *Lactobacillus*. Так, ці молочнокислі бактерії знайдено у 23,4 % дітей з середньотяжким перебігом і лише у 10,8 % дітей з тяжким перебігом ГГС, що було, відповідно, в 3,8 і 8,3 рази менше, ніж у здорових дітей. Такі зміни й обумовили, на наш погляд, подальші порушення біоценозу ротової порожнини.

Привертає до себе увагу поява *Streptococcus pyogenes* – у 3,7 % дітей з ГГС середньої тяжкості і 12,3 % дітей з ГГС тяжкого перебігу, а також значне

збільшення частоти знайдення *Staphylococcus aureus* (43,2 % і 58,5 % дітей відповідно) і *Staphylococcus epidermidis* (17,3 % і 47,7 % дітей відповідно).

Зниженням частоти виявлення непатогенних *Corynebacterium* супроводжувалося одиничними випадками появи представників анаеробної флори – *Clostridium* (у 2,5 % дітей з середньотяжким перебігом і у 4,6 % дітей з тяжким перебігом ГГС).

Цікавим є й той факт, що не дивлячись на достатньо високу частоту знайдення *Candida albicans*, клінічні прояви кандидозу діагностували лише у 1 дитини з тяжким перебігом ГГС.

Визначення ступеня дисбіозу порожнини рота показало, що у дітей з легким перебігом ГГС переважали ознаки дисбіотичного зсуву (61,5 %), при середньотяжкому перебігу ГГС дисбіотичний зсув було виявлено у 30,9 % дітей, прояви I-II ступеня дисбіозу у 33,3 % дітей, III ступеня – у 28,4 % дітей. За умов тяжкого перебігу захворювання в 72,3 % відзначено прояви III або IV ступеня дисбіозу порожнини рота.

Оцінка результатів біохімічних досліджень ротової рідини дітей з ГГС виявила певний дисбаланс у системи ПОЛ-АОС, ступінь якого залежав від тяжкості перебігу захворювання. Так, при легкому перебігу ГГС вміст МДА в слині дітей підвищувався в 1,2 рази (до $151,57 \pm 6,39$ нмоль/л при $126,31 \pm 4,28$ нмоль/л у здорових дітей), при середньотяжкому – в 1,6 рази (до $202,09 \pm 6,74$ нмоль/л, $p < 0,05$), а при тяжкому перебігу – в 1,9 рази (до $239,72 \pm 8,49$ нмоль/л, $p < 0,05$).

Вміст ДК також збільшувався з $8,26 \pm 0,32$ нмоль/л у здорових дітей до $9,59 \pm 0,31$ нмоль/л у дітей з легким перебігом ГГС, до $11,04 \pm 1,65$ нмоль/л при середньотяжкому перебігу й до $17,36 \pm 1,08$ нмоль/л при тяжкому перебігу захворювання (на 16,1 %, 33,7 % та в 2,1 рази відповідно, $p < 0,05$).

Про недостатність системи антиоксидантного захисту свідчать показники рівня G-SH й ГР у дітей з ГГС різного ступеня тяжкості. При легкому перебігу ГГС вміст відновлених еквівалентів глутатіону в слині дітей зменшувався в 1,3 рази ($134,17 \pm 7,62$ мг/мл проти $103,21 \pm 6,14$ мг/мл у здорових дітей, $p < 0,05$), при середньотяжкому – в 1,5 рази ($68,81 \pm 5,36$ мг/мл, $p < 0,05$), при тяжкому перебігу – майже в 2 рази ($52,12 \pm 3,96$ мг/мл, $p < 0,05$). Зменшення активності ГР відбувалося з $23,19 \pm 1,25$ НАДФ·Н₂/ хв. на 1г білка у здорових дітей на 23,1 %, 37,5 % і в 2,3 рази у дітей з ГГС легкого, середньотяжкого й тяжкого перебігу відповідно ($p < 0,05$).

Отже, інтенсифікація процесів ВРО, на наш погляд, є одною з центральних ланок формування патологічних змін у клітинах СОПР при ГГС і потребує корекції.

При вивченні стану системи IFN було виявлено тенденцію до зниження сироваткового IFN у дітей з ГГС в прямій залежності від тяжкості

захворювання: з $2,7 \pm 0,63$ Од/мл у здорових дітей до $2,46 \pm 0,35$ Од/мл при легкому перебігу, $2,03 \pm 0,38$ Од/мл при середньотяжкому перебігу й $1,87 \pm 0,24$ Од/мл при тяжкому перебігу.

Рівень IFN- α у дітей при легкому перебігу ГГС достовірно не відрізнявся від показника здорових дітей, хоча був нижчий на 16,7 % ($18,18 \pm 0,73$ пг/мл й $21,82 \pm 1,61$ пг/мл відповідно). При середньотяжкому й тяжкому перебігу захворювання рівень IFN- α був достовірно нижче на 33,4 % й 41,2 % ($14,54 \pm 0,66$ пг/мл й $12,83 \pm 0,59$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Динаміка рівня IFN- γ була аналогічною до IFN- α : досліджуваний показник зменшувався у міру прогресування патологічного процесу, однак зниження вмісту IFN- γ відбувалося більш прогресивно, ніж IFN- α і відзначено в усіх групах дітей з ГГС. Так, встановлено зниження рівня IFN- γ у хворих з легким перебігом ГГС в 1,3 рази ($12,88 \pm 1,03$ пг/мл, $p < 0,05$), у хворих з середньотяжким перебігом ГГС – майже в 2 рази ($9,42 \pm 0,28$ пг/мл, $p < 0,05$), у хворих з тяжким перебігом ГГС – в 2,5 рази ($6,72 \pm 0,13$ пг/мл, $p < 0,05$) порівняно із здоровими обстеженими ($16,74 \pm 2,18$ пг/мл). Слід зазначити, що у всіх обстежених дітей (здорових і хворих на ГГС) спостерігалось переважання IFN- α над IFN- γ .

Проведені статистичні дослідження виявили зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ДК в сироватці крові та вмістом IFN- α ($r = -0,963$), ДК та IFN- γ ($r = -0,953$); концентрацією МДА та IFN- α ($r = -0,833$), МДА та IFN- γ ($r = -0,923$). Також виявлено зворотній виражений кореляційний зв'язок між вмістом G-SH і інтерферонами I і II типу: G-SH і IFN- α ($r = 0,883$), G-SH і IFN- γ ($r = 0,953$). Таким чином, порушення у системі інтерферону (у вигляді зниження інтерферогенезу) перебігають на фоні зростаючого дисбалансу в системі ПОЛ-АОС.

В результаті проведених досліджень встановлено, що в ротовій рідині дітей з ГГС мало місце зниження рівня IL-12 в прямій залежності від перебігу захворювання – на 8,5 %, 21,6 % і 39,6 % при легкому, середньотяжкому й тяжкому перебігу відповідно ($226,03 \pm 6,54$ пг/мл, $193,87 \pm 5,29$ пг/мл, $149,32 \pm 6,73$ пг/мл відповідно при $247,35 \pm 7,29$ пг/мл у здорових дітей, $p < 0,05$).

Вміст IL-4 і IL-10 також змінювався в залежності від перебігу ГГС, проте зв'язок був зворотнім. Так, при легкому перебігу вміст IL-4 і IL-10 збільшився в 1,6 рази й 1,4 рази ($29,35 \pm 2,08$ пг/мл й $24,48 \pm 2,36$ пг/мл відповідно), при середньотяжкому перебігу – в 2,3 рази й 2,1 рази ($43,38 \pm 3,19$ пг/мл й $35,76 \pm 2,24$ пг/мл відповідно), при тяжкому перебігу – в 3,5 рази і 2,9 рази ($64,26 \pm 4,43$ пг/мл й $49,21 \pm 2,78$ пг/мл відповідно).

При проведенні статистичного аналізу встановлено прямий виражений кореляційний зв'язок між рівнем IL-12 і IFN- γ ($r = 0,863$) і зворотній

кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-12 і ІЛ-4 ($r = -0,963$), ІЛ-12 і ІЛ-10 ($r = -0,983$), що свідчить про взаємовплив цих цитокінів: високий рівень ІЛ-4 і ІЛ-10 при ГГС гальмує синтез ІЛ-12 і ІFN- γ , що перешкоджає формуванню Th1-залежної імунної відповіді, сприяє розвитку дефектної реакції імунної системи організму дитини у відповідь на проникнення і подальшу реплікацію HSV.

У дітей з ГГС виявлені певні порушення субпопуляційного складу лімфоцитів, які характеризувалися зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), зниженням вмісту Т-хелперів (CD4+), підвищенням кількості Т-супресорів (CD8+) (табл. 3).

Таблиця 3

Кількість лейкоцитів і субпопуляційний склад лімфоцитів у дітей з ГГС (M \pm m)

Показник, що досліджується	Діти з ГГС			Здорові діти (n=30)
	Легкий перебіг (n=13)	Середньотяжкий перебіг (n=81)	Тяжкий перебіг (n=65)	
Лейкоцити, г/л	7,06 \pm 0,12	5,37 \pm 0,21*	4,72 \pm 0,15*	7,23 \pm 0,18
Лімфоцити	%	25,77 \pm 2,07	36,58 \pm 3,73*	44,63 \pm 4,98*
	абс.	1,82 \pm 0,11	1,96 \pm 0,13*	2,10 \pm 0,13*
CD3+	%	59,9 \pm 3,7	54,6 \pm 2,7*	39,1 \pm 2,6*
	абс.	1,09 \pm 0,08	1,07 \pm 0,08	0,82 \pm 0,05*
CD4+	%	40,1 \pm 2,9	34,7 \pm 2,4*	27,1 \pm 1,3*
	абс.	0,73 \pm 0,06	0,68 \pm 0,06	0,57 \pm 0,02*
CD8+	%	27,3 \pm 1,7*	28,2 \pm 1,2*	30,1 \pm 1,6*
	абс.	0,50 \pm 0,02*	0,55 \pm 0,03*	0,63 \pm 0,03*
CD4 / CD8	1,47 \pm 0,01*	1,23 \pm 0,01*	0,92 \pm 0,02*	1,82 \pm 0,03
CD16+	%	14,3 \pm 1,2*	10,2 \pm 0,8*	8,6 \pm 0,4*
	абс.	0,26 \pm 0,01*	0,20 \pm 0,02*	0,18 \pm 0,01*
CD56+	%	10,2 \pm 0,9	8,6 \pm 0,5	7,3 \pm 0,6*
	абс.	0,18 \pm 0,01	0,16 \pm 0,01	0,15 \pm 0,01*
CD20+	%	19,4 \pm 1,1	20,2 \pm 1,3*	22,9 \pm 1,2*
	абс.	0,35 \pm 0,02	0,39 \pm 0,03*	0,48 \pm 0,02*
Т-/В-лімфоцити	3,08 \pm 0,03*	2,73 \pm 0,08*	1,70 \pm 0,04*	3,67 \pm 0,05

Примітка. * – вірогідна різниця порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05$).

Внаслідок цього відбувався зсув імунорегуляторного індексу (CD4 / CD8), переважно за рахунок зниження кількості CD4+. Також встановлено зменшення кількості NK-клітин (CD16+ та CD56+-лімфоцити). Тобто, у обстежених дітей з ГГС встановлено дефіцит всієї Т-ланки, який поглиблюється у міру зростання тяжкості перебігу хвороби. Як наслідок означених змін відбувалася активація гуморальної ланки імунітету, що проявлялося В-лімфоцитозом і супроводжувалося проявами запального процесу різного ступеня вираженості. Підвищення вмісту CD20+ призводило до зниження показника співвідношення Т / В-лімфоцитів. Тобто, у дітей до 3-х років ГГС розвивається на фоні імунологічної недостатності, що особливо

виражено при тяжкому перебігу хвороби.

Таким чином, в результаті проведених досліджень у дітей з ГГС встановлені значні зміни з боку як метаболічних процесів, так й імунної системи, що відбуваються у відповідь на проникнення HSV, які сприяють інтенсифікації реакцій ВРО.

Для оцінки ефективності запропонованого лікування на клінічний перебіг ГГС нами проведений порівняльний аналіз термінів зникнення основних клінічних прояв захворювання у дітей.

У результаті проведеного обстеження встановлено, що в групі дітей, які отримували традиційне лікування період гарячки тривав вірогідно довше ($4,32 \pm 0,41$ доби), ніж в основній групі дітей ($3,16 \pm 0,23$ доби, $p < 0,05$). Також у таких дітей відзначали пізніший початок процесів епітелізації ушкоджених ділянок СОПР і шкіри ($6,69 \pm 0,42$ доби й $5,32 \pm 0,31$ доби відповідно, $p < 0,05$). Тривалість лімфаденопатії склала $9,35 \pm 0,28$ доби у дітей групи порівняння й $8,09 \pm 0,43$ доби – в основній групі ($p < 0,05$). Тривалість захворювання скоротилася на 20,1 % ($11,28 \pm 0,47$ доби проти $13,74 \pm 0,56$ доби у групі порівняння, $p < 0,05$), що, наш погляд, є суттєвим як для дітей, так й для їх батьків.

Бактеріологічні дослідження матеріалу зі СОПР дітей з ГГС після лікування показали, що під впливом запропонованого лікування в основній групі збільшувалася кількість дітей, в яких висівалися *Str. mitis* (на 33,3 %), *Lactobacillus* (на 36,4 %), зменшувалася кількість дітей, в яких висівалися *Str. pyogenes* (на 9,1 %), *S. aureus* (на 24,3 %), *S. epidermidis* (на 33,3 %).

В групі порівняння також відбувалися зміни, однак отримані результати були порою протилежними. Так, кількість дітей, в яких висівався *Lactobacillus*, також збільшилася (на 28,1 %), проте зменшилася кількість дітей, в яких висівався *Str. mitis* (на 9,3 %). Зменшилася кількість дітей з *Str. pyogenes* (на 3,1 %), *S. epidermidis* (на 6,2 %), проте збільшилася кількість дітей, де висівали *S. aureus* (на 12,5 %). Частота виділення *Candida albicans* знижалася в обох групах спостереження, але значніше в основній групі дітей (на 9,4 % й 12,1 % відповідно). Слід відмітити, що після проведеного лікування *Clostridium* не знаходили в жодній групі дітей з ГГС.

Після проведеного лікування у групі порівняння частіше діагностували дисбіоз IV ступеню (у 40,6 % дітей), у 1,5 рази зменшилась кількість обстежених з дисбіозом I-II ступеню. В основній групі в 2,3 рази збільшилась кількість дітей з ознаками дисбіотичного зсуву, частіше діагностували дисбіоз I-II ступеня (у 36,3 дітей), зменшилась кількість дітей з ознаками дисбіозу III-IV ступеня (на 30,2 %).

Вивчення показників системи ПОЛ-АОС показало нормалізацію досліджуваних показників в обох групах, проте динаміка змін була різною. Так,

вміст МДА зменшився у дітей групи порівняння на 33,3 %, а у дітей основної групи – на 42,3 %, рівень ДК зменшився на 38,7 % й 49,8 % відповідно. Активність ГР і рівень G-SH в групі порівняння збільшився на 40,8 % й 68,9 %, тоді як в основній групі – на 71,9 % й в 2,2 рази відповідно ($p < 0,05$).

При дослідженні показників системи INF також була виявлена позитивна динаміка у всіх дітей з ГГС, яка відрізнялася в групах спостереження. Вміст сироваткового INF збільшився у дітей групи порівняння на 12,8 %, у дітей основної групи – в 3,4 рази, перебільшуючи в 2,4 рази показники здорових дітей. вміст IFN- α й IFN- γ також збільшилися: на 19,9 % і 62,4 % у групі порівняння, на 63,1 % й в 2,4 рази відповідно в основній групі, що свідчить про активацію інтерферогенезу, більш виражену у дітей основної групи.

Проведене комплексне лікування дітей з ГГС відбилося й на їх імунологічному стані. Так, відбулося збільшення вмісту IL-12 на 19,9 % у групі порівняння та на 51,4 % в основній групі, наближаючись до показників здорових осіб. Вміст IL-4 та IL-10 зменшувався в обох групах дітей, проте тільки показники основної групи наближалися до показників здорових осіб, відрізняючись від них недостовірно. Так, вміст IL-4 та IL-10 зменшився в групі порівняння на 44,3 % й 24,4 %, а в основній групі – в 2,7 рази та в 2,6 рази відповідно, що свідчить про адекватну імунну реакцію і захист організму дітей з ГГС в цілому від дії HSV під впливом пропонованого лікування.

Дослідження кількості лейкоцитів і субпопуляційного складу лімфоцитів свідчить про те, що запропоноване лікування дітей з ГГС сприяє збільшенню числа CD3 $^{+}$ -, CD4 $^{+}$ -, CD16 $^{+}$ - та CD56 $^{+}$ -лімфоцитів при одночасному зменшенні CD8 $^{+}$ - та CD20 $^{+}$ -лімфоцитів, що свідчить про відновлення активності клітинної ланки імунної відповіді у дітей і позитивно відображається на перебігу хвороби.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що використання запропонованого комплексного лікування дітей з ГГС сприяє покращенню самопочуття хворих, скороченню тривалості інтоксикаційного синдрому, лімфаденопатії, скорішому початку епітелізації ушкоджених ділянок СОПР і шкіри, призводить до нормалізації системи ПОЛ-АОС, інтенсифікації інтерферогенезу, сприяє розвитку збалансованої імунної реакції організму хворих у відповідь на втручання і подальшу реплікацію HSV.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і представлено нове вирішення актуальної задачі стоматології дитячого віку – підвищення ефективності лікування дітей з гострим герпетичним стоматитом шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого комплексного

загального та місцевого лікування, що передбачає використання протівірусних, імуномодельюючих, пробіотичних, адаптогенних, антиоксидантних засобів.

1. При дослідженні особливостей складу мікрофлори порожнини рота у дітей з гострим герпетичним стоматитом встановлено зменшення частоти знайдення аеробних мікроорганізмів при одночасному значному зростанні частки факультативної анаеробної та аеробної флори, що призводить до розвитку дисбіозу III–IV ступеня у дітей з середньотяжким і, особливо, тяжким перебігом захворювання (в 72,3 % дітей).

2. При гострому герпетичному стоматиті у дітей віком до 3-х років встановлено інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів та зниження активності антиоксидантного захисту, глибина змін яких залежала від ступеня тяжкості захворювання, про що свідчить збільшення в ротовій рідині вмісту МДА (в 1,3-1,9 рази у дітей з різним ступенем стоматиту) й дієнових кон'югатів (в 1,2-2,1 рази), зменшення кількості відновленого глутатіону (в 1,3-2 рази) та зниження активності глутатіонредуктази (в 1,4-2,3 рази).

3. У дітей з гострим герпетичним стоматитом виявлено недостатність інтерферогенезу, прогресування якої співпадає із збільшенням тяжкості перебігу захворювання, що підтверджується зниженням рівня IFN- α та IFN- γ , найменші показники яких виявлено у дітей з тяжким перебігом стоматиту (в 1,7 і 2,5 рази відповідно менше за норму). Поряд з цим відзначено зменшення вмісту IL-12 (на 8,5-39,6 % в залежності від ступеня тяжкості) при одночасному зростанні рівня IL-4 (в 1,6-3,5 рази) і IL-10 (в 1,4-2,9 рази), зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+), NK-клітин (CD16+ та CD56+-лімфоцити), підвищення рівня Т-супресорів (CD8+) і В-лімфоцитів, що свідчить про значні імунологічні порушення в обстежуваних дітей.

4. Показано, що порушення у системі інтерферону (у вигляді зниження інтерферогенезу) у дітей з гострим герпетичним стоматитом перебігають на фоні зростаючого дисбалансу в системі ПОЛ-АОС, про що свідчать результати кореляційного аналізу: встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ДК і IFN- α ($r = -0,963$), ДК та IFN- γ ($r = -0,953$); рівнем МДА та IFN- α ($r = -0,833$), МДА та IFN- γ ($r = -0,923$) і зворотній виражений кореляційний зв'язок між G-SH і IFN- α ($r = 0,883$), G-SH і IFN- γ ($r = 0,953$).

5. Показано, що комплексне лікування дітей з тяжким перебігом гострого герпетичного стоматиту із використанням запропонованого лікувально-профілактичного комплексу скорочує тривалість хвороби (на 20,1 % по відношенню до групи порівняння), лімфаденопатії (на 13,5 %), період гарячки (на 26,9 %), прискорює процеси епітелізації (на 20,5 %), сприяє нормалізації мікрофлори порожнини рота (42,5 % дітей з дисбіозом III-IV ступеню проти 75 % у групі порівняння), зменшенню рівня продуктів ПОЛ (на 10-11,5 % по відношенню до групи порівняння), підвищенню функціональної активності

системи глутатіону (на 31,1-57,8 %), активації зниженого інтерферогенезу (в 2,1-3,3 рази), відновленню вмісту цитокінів (IL-12, IL-4 і IL-10), субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD16+, CD56+), нормалізації показника імунорегуляторного індексу і співвідношення Т/В-лімфоцитів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування дітей з тяжким перебігом гострого герпетичного стоматиту рекомендовано проводити в умовах стаціонару, із обов'язковим обстеженням педіатрами, інфекціоністами, за необхідністю – імунологами.

2. При призначенні лікування дітям віком до 3-х років з гострим герпетичним стоматитом рекомендовано дотримуватися комплексної терапії (етіотропної і патогенетичної), що спрямована на зменшення інтенсивності больового синдрому в ротовій порожнині, попередження повторного висипу і прискорення епітелізації елементів ураження.

3. При лікуванні дітей з гострим герпетичним стоматитом рекомендовано використання запропонованого лікувально-профілактичного комплексу, який полягає у сполученому застосуванні гропринозину (у вигляді сиропу, добова доза 50 мг/кг маси тіла за 3 прийоми, 10 днів) та лаферобіону (у вигляді ректальних супозиторіїв, по 500000 ОД двічі на день, 7 днів), пробіотику біфідумбактерину (по 1 пакетуку 3-4 рази на день, 3 тижня); додатковому місцевому застосуванню пребіотичного адаптогену квертуліну (у вигляді гелю, нанесення на СОПР 2 рази на добу), безспиртового еліксиру «Лізомукоїд» (1 ч.л. на ¼ склянки води, обробка СОПР 2 рази на день) й антиоксиданту катомасу (у вигляді аплікацій на СОПР 3 рази на день); за наявності висипань на шкірних покривах – застосування протівірусної мазі «Ацикловір» (нанесення на уражені ділянки шкіри 5 разів на день, 5 днів).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Гришакіова А. М. Зміни у складі мікрофлори слизової оболонки порожнини рота і з боку імунної системи при гострому герпетичному стоматиті у дітей / А. М. Гришакіова, В. Я. Скиба, Т. В. Чабан // Інновації в стоматології. – 2015. – № 1. – С. 64-68. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших мікробіологічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

2. Гришакіова А. Н. Нарушения в системе цитокинов при остром герпетическом стоматите у детей / А. Н. Гришакіова, В. Я. Скиба, Т. В. Чабан, М. Т. Денисова // Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (16). – С. 206-214.

Участь здобувача полягає у лікуванні ГГС, проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших імунологічних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.

3. Гришакова А. М. Взаємозв'язок порушень у системі перекисне окислення ліпідів – антиоксидантна система та інтерферогенезу у дітей з гострим герпетичним стоматитом / А. М. Гришакова, Т. В. Чабан // Вісник стоматології. – 2016. – № 2. – С. 53-57. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

4. Гришакова А. М. Клінічна ефективність лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей / А. М. Гришакова, Т. В. Чабан, В. Я. Скиба // Вісник стоматології. – 2017. – № 3. – С. 49-64. *Участь здобувача полягає в лікуванні дітей з ГГС, проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших імунологічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті.*

5. Гришакова А. М. Стан і динаміка клітинної і гуморальної ланок імунітету у дітей з гострим герпетичним стоматитом / А. М. Гришакова, В. М. Почтар, Т. В. Чабан // Вісник морської медицини. – 2017. – № 3 (76). – С. 38-43. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні статті.*

6. Гришакова А. М. Особливості лікування дітей з гострим герпетичним стоматитом / А. М. Гришакова, Т. В. Чабан // Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики: міжнар. наук.-практ. конф., м. Дніпропетровськ, 11-12 березня 2016 р.: тези допов. – Дніпропетровськ, 2016. – С. 39-41. *Участь здобувача полягає у проведенні клінічних досліджень, заборі матеріалу для подальших лабораторних досліджень, аналізі отриманих результатів, написанні тез.*

АНОТАЦІЯ

Гришакова А.М. Оптимізація лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.22 – стоматологія. – Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, 2018.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування дітей з гострим герпетичним стоматитом шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого комплексного загального та місцевого лікування, що передбачає використання противірусних, імуномодельючих,

пробіотичних, адаптогенних, антиоксидантних засобів.

Досліджено мікрофлору СОПР, показники системи ПОЛ-АОС, інтерферогенезу й імунологічний стан дітей з ГГС та встановлено їх порушення в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

Показано, що у дітей з ГГС порушення в системі інтерферону перебігають на фоні зростаючого дисбалансу в системі ПОЛ-АОС, а зміни у субпопуляційному складі лімфоцитів разом із недостатністю інтерферогенезу призводять до формування імунодефіцитного стану.

Доведена ефективність запропонованого комплексного лікування дітей з ГГС, що підтверджується позитивною динамікою клінічних, мікробіологічних, біохімічних й імунологічних показників.

Ключові слова: гострий герпетичний стоматит, діти, патогенез, комплексне лікування.

АННОТАЦІЯ

Гришаківа А.Н. Оптимізація лічення острого герпетического стоматита у дітей. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – стоматология. – Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса, 2018.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности лечения детей с острым герпетическим стоматитом путем разработки и внедрения патогенетически обоснованного комплексного общего и местного лечения, предусматривающего использование противовирусных, иммуномодулирующих, пробиотических, адаптогенных, антиоксидантных средств.

Дополнены научные данные об особенностях микрофлоры слизистой оболочки полости рта, изменениях субпопуляционного состава лимфоцитов, недостаточности системы интерферона, нарушениях, происходящих в системе ПОЛ-АОС у детей с острым герпетическим стоматитом. Показано, что глубина выявленных нарушений зависит от степени тяжести течения заболевания.

Уточнены научные данные о том, что изменения, которые происходят в субпопуляционном составе лимфоцитов, со стороны отдельных цитокинов, вместе с недостаточностью интерферогенеза приводят к формированию иммунодефицита у детей с острым герпетической стоматитом.

Подтверждены научные данные о том, что подавление интерферогенеза является следствием негативных процессов, которые происходят в результате репликации вируса и активации перекисного окисления липидов в организме больных.

Показано, что нарушения в системе интерферона (в виде снижения интерферогенеза) переходят на фоне растущего дисбаланса в системе ПОЛ/АОС, что подтверждается выраженным корреляционной связью между содержанием G-SH и IFN- α ($r = 0,883$) и IFN- γ ($r = 0,953$), а также обратным корреляционной связью между содержанием диеновых конъюгатов и содержанием IFN- α ($r = -0,963$) и IFN- γ ($r = -0,953$) концентрацией МДА и IFN- α ($r = -0,833$) и IFN- γ ($r = -0,923$).

Доказано, что одной из причин накопления токсичных продуктов пероксидации является подавление функциональной способности глутатионовой противоперекисной системы, активность которой уменьшается в зависимости от тяжести стоматита (на 23,6% при легком течении стоматита, на 37,5 % при среднетяжелом течении, на 56,5 % при тяжелом течении заболевания).

Предложен и внедрен в практику способ лечения острого герпетического стоматита у детей, применение которого улучшает течение острого герпетического стоматита, приводит к скорейшему устранению клинических проявлений стоматита (на 21,5%) и сокращению длительности болезни (на 2,5 дня по сравнению с традиционной терапией), способствует снижению интенсивности процессов СРО липидов (на 18,1% по сравнению с традиционным лечением), восстановлению функциональной активности глутатионовой протиперекисной системы (увеличение на 30,2 %), интерферогенеза (до уровня здоровых детей), устранению дисбаланса основных регуляторных цитокинов (увеличение числа CD3 +, CD4 +, CD16 + и CD56 + лимфоцитов при одновременном уменьшении CD8 + и CD20 + лимфоцитов), способствует развитию сбалансированной иммунной реакции организма больных в ответ на вмешательство и дальнейшую репликацию HSV.

Ключевые слова: острый герпетический стоматит, дети, патогенез, комплексное лечение.

SUMMARY

Grishakova A.N. Optimization of treatment of acute herpetic stomatitis in children. – As a manuscript.

Thesis for scientific degree of candidate of medical sciences on a specialty 14.01.22 – stomatology. – State Establishment «Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Odessa, 2018.

The thesis is devoted to increasing the effectiveness of treatment of children with acute herpetic stomatitis by developing and implementing pathogenetically substantiated complex general and local treatment that includes the use of antiviral,

immunomodulating, probiotic, adaptogenic, antioxidant agents.

The microflora of the oral mucosa, the parameters of the POL-AOS system, interferonogenesis and the immunological state of children with HGS were investigated and their violations were revealed depending on the severity of the course of the disease.

It is shown that in children with acute herpetic stomatitis, disturbances in the interferon system occur against a background of growing imbalance in the LP-AP system, and changes in the subpopulation composition of lymphocytes, together with insufficiency of interferonogenesis, lead to the formation of immunodeficiency.

The effectiveness of the proposed complex treatment of children with acute herpetic stomatitis is proved, which is confirmed by the positive dynamics of clinical, microbiological, biochemical and immunological indices.

Keywords: acute herpetic stomatitis, children, pathogenesis, complex treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CD – кластер диференціації, комплекс розрізнення

G-SH – відновлений глутатіон

HSV – вірус простого герпесу

IFN – інтерферон

IL – інтерлейкін

NK-клітини – натуральні цитотоксичні клітини, натуральні кілери

AOC – антиоксидантна система

ВРО – вільнорадикальне окислення

ГГС – гострий герпетичний стоматит

ГР – глутатіонредуктаза

ДК – дієнові кон'югати

МДА – малоновий діальдегід

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів