

Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей

Е.В. Шарахова, Л.Р. Сарап

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Efficacy of topical agents in the therapy of herpes infection in children

E. V. Sharakhova, L. R. Sarap

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Инфицированность вирусом простого герпеса составляет 65–90% в популяции. Вирус пожизненно персистирует в организме, вызывает широкий спектр клинических проявлений при рецидивах заболевания и снижает качество жизни. Статья посвящена анализу эффективности локальной терапии рецидивов герпетической инфекции орофациальной области в детском возрасте. Проведено рандомизированное исследование с участием 40 пациентов в возрасте 6–12 лет с периодом наблюдения 12 мес. Сравнивалась эффективность классического противовирусного препарата (Зовиракс) и комплексного топического средства (Герпенокс). Согласно результатам, оба исследуемых препарата снижают выраженность субъективных симптомов заболевания у пациентов, однако не предотвращают полностью повторных высыпаний. У пациентов, получавших лечение комплексным препаратом Герпенокс, клиническое выздоровление наступало на 7–8-й день за счет уменьшения продолжительности везикулярной стадии и ускорения эпителизации поражений. Изучаемые препараты не оказали влияния на частоту возникновения последующих рецидивов заболевания.

Ключевые слова: дети, вирус простого герпеса, местная противовирусная терапия, ацикловир, хелатный комплекс германий-органического соединения с гуанином.

Для цитирования: Шарахова Е.В., Сарап Л.Р. Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 113–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-113-116

The rate of infection with herpes simplex virus is 65–90% in the population. The virus persists in the body for life and causes a wide spectrum of clinical manifestations in disease recurrences and reduces quality of life. This article deals with an analysis of the efficiency of topical therapy for recurrent orofacial herpes infection in childhood. A randomized study covering 40 patients aged 6 to 12 years was conducted with a 12-month follow-up. The efficacy of the classical antiviral medication Zovirax and the complex topical agent Herpenox was compared. According to the results, both drugs reduce the severity of subjective symptoms of the disease in the patients, but do not completely prevent recurrent rashes. The patients treated with the complex drug Herpenox recovered on days 7–8, by reducing the duration of the vesicular stage and by accelerating of lesion epithelialization. The test drugs failed to affect the incidence of subsequent recurrences.

Keywords: children, herpes simplex virus, topical antiviral therapy, acyclovir, chelate organic germanium guanine complex.

For citation: Sharakhova E.V., Sarap L.R. Efficacy of topical agents in the therapy of herpes infection in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 113–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-113-116

В настоящее время проблема распространенности, эффективного лечения и профилактики герпетической инфекции является крайне актуальной в силу многих причин. По данным научных исследований, инфицированность вирусом простого герпеса населения разных стран составляет 65–90% [1–5]. В возрасте до 14 лет распространенность вируса простого герпеса, по разным данным, колеблется от 10 до 57,8% [6–8] в зависимости от возраста и уровня жизни населения. От 15 до 45% вирусоносителей имеют хотя бы однократное проявление инфекции [9]. Спектр клинической симптоматики, развитие которой обуславливает данный вирус, чрезвычайно широк. Возникающий косметический дефект вызывает скованность при общении, пациенты стремятся ограничить социальные контакты. Кроме того,

в период высыпаний они контагиозны, что повышает риск распространения инфекции в популяции. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы, а также обуславливает наличие широкого спектра препаратов для терапии герпетической инфекции.

Единожды инфицировавшись вирусом герпеса, человек становится носителем. Рецидив заболевания возникает под воздействием провоцирующих факторов — УФ-излучения, перенесенных инфекционных заболеваний [10–13], инфекции верхних дыхательных путей [14]. Наиболее часто зоной высыпаний при повторном проявлении инфекции является красная кайма губ у подростков и взрослых, а также слизистая оболочка твердого неба у детей [15]. Пиковые вирусные титры выявляются в течение первых 24 после начала рецидива болезни, когда большинство поражений находится в везикулярной стадии, затем титры прогрессивно снижаются, поскольку большинство поражений преобразуется в язвы или корочки [16, 17].

В тактике лечения часто рецидивирующей герпетической инфекции орофациальной области можно

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Шарахова Екатерина Викторовна — асс. кафедры стоматологии детского возраста Алтайского государственного медицинского университета

Сарап Лариса Рудольфовна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой
656038 Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

выделить следующие цели: уменьшение выраженности и продолжительности симптоматики (зуд, жжение, болевые ощущения), снижение сроков полного заживления поражения, уменьшение продолжительности и выраженности экскреции вируса в очаге рецидива, снижение частоты и степени тяжести рецидивов инфекции. Для локальной терапии рецидивов герпетической инфекции предложен широкий спектр препаратов, однако следует отметить, что далеко не все разрешены к применению в детском возрасте. «Золотым стандартом» противогерпетической терапии, препаратом, не имеющим возрастных ограничений, стал разработанный в 70-е годы прошлого столетия аналог нуклеозидов — ацикловир.

Сложность в назначении ряда современных препаратов для лечения герпетической инфекции орофациальной области в детском возрасте определяют возрастные ограничения для некоторых лекарственных средств, наличие нежелательных побочных действий и противопоказаний, необходимость комплексного воздействия. В этой связи актуальным является сочетание противовирусных препаратов с иммунологическими средствами — за счет возникающего синергического эффекта появляется возможность снизить дозу химиопрепарата, уменьшить его токсичность, увеличить скорость выздоровления при возникновении рецидива и уменьшить вероятность формирования устойчивых штаммов вируса [18].

В мировой клинической практике не прекращается поиск средств, позволяющих оказывать эффективное, безопасное и стабильное действие при терапии всех этапов течения рецидивов простого герпеса. С этой точки зрения достойным внимания при лечении рецидивов орофациального герпеса является новый препарат на основе хелатного комплекса германийорганического соединения с гуанином, который обеспечивает формирование местного иммунитета слизистой оболочки рта, активирует выработку цитокинов и специфических антител.

Целью настоящего исследования являлось повышение эффективности лечения рецидивирующей герпетической инфекции орофациальной области в детском возрасте путем изучения и сравнения противовирусных препаратов, применяемых в качестве местной терапии, а также оценка распространенности и течения хронической рецидивирующей герпетической инфекции у школьников в Барнауле.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 230 детей школьного возраста, проживающих в Барнауле. Проведено анкетирование по следующим вопросам: возраст первичного проявления инфекции, начало возникновения рецидивов герпетической инфекции, наиболее вероятный триггерный фактор развития заболевания, частота рецидивов в год, средняя продолжительность рецидива, степень тяжести клинических проявлений.

Проведен опрос 80 врачей-стоматологов Алтайского края относительно выбора препаратов для терапии рецидивов герпетической инфекции: общая терапия, местная или комплексная, групповая принадлежность препаратов, коммерческие названия.

С целью оценки эффективности локальной терапии герпетической инфекции проведено рандомизированное исследование в параллельных группах с периодом наблюдения 1 год. В исследование были включены 40 пациентов в возрасте 6–12 лет с частотой рецидивов герпетической инфекции 1–3 раза в год, с течением рецидива без симптомов нарушения общего состояния, явившихся на осмотр или лечение с герпетическими высыпаниями сроком проявления не более 24–48 ч. Кроме клинической картины, фиксировались анамнестические данные: возраст проявления первого рецидива после перенесенного острого герпетического стоматита, частота рецидивов в год, причины рецидива, средняя продолжительность без терапии. Пациенты были разделены на две группы, по 20 в каждой. В исследуемых группах для топической терапии были выбраны: комплексный препарат Герпенокс (активные вещества: хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином, альгинат калия и ксилитол) и классический оригинальный препарат Зовиракс на основе ациклических нуклеозидов (действующее вещество ацикловир).

Герпенокс является комплексным препаратом, что обусловлено механизмом действия его компонентов — хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином дает противовирусный эффект, обеспечивает формирование местного иммунитета слизистой оболочки полости рта, активирует выработку цитокинов (интерферонов и интерлейкинов) и специфических антител. Комплекс нетоксичен, безопасен и хорошо переносится пациентами. Ксилитол стимулирует секрецию слюны, повышая в ротовой жидкости содержание IgA, IgM, IgG, лактоферрина, лизоцима, лактопероксидазы. Соли альгиновой кислоты обеспечивают пролонгированный антибактериальный эффект, являются сорбентом циркулирующих иммунных комплексов, оказывают регенерирующее и противовоспалительное действие, стимулируют фагоцитоз и стабилизируют мембранные структуры.

Ацикловир — синтетический аналог одного из естественных нуклеозидов любой клетки организма. Вирус, инфицируя клетку, использует данный нуклеозид для построения ДНК новых вирионов, которая при этом становится неполноценной. Таким образом блокируется репликация вирусов. Выбор препаратов для топической терапии обусловлен данными литературы, опроса врачей-стоматологов, накопленным клиническим опытом работы сотрудников кафедры.

В 1-й группе пациенты получали местную

терапию препаратом Герпенокс, во 2-й группе (сравнения) — препаратом Зовиракс. Исходная клиническая картина и динамика при терапии регистрировались в картах при каждом визите пациента через день и в последний день рецидива. Рекомендованная частота аппликаций препарата в 1-й группе 3 раза в сутки в течение 7 дней, во 2-й группе — 5 раз в сутки в течение 7 дней. В ходе исследования пациентам было запрещено использование других лекарственных средств, косметики. Критерии оценки эффективности: длительность и интенсивность местных симптомов (зуд, жжение, боль, гиперемия, отечность) по 10-балльной шкале, наличие повторных высыпаний элементов поражения в течение данного рецидива, количество элементов, длительность стадий патологического процесса, продолжительность рецидива.

Статистическую обработку материалов исследования проводили с применением пакета статистических программ Statistica 10.0 и MS Excel.

Результаты и обсуждение

При обследовании детей школьного возраста Барнаула было выявлено, что более 1/3 из них (37,3%) имеют в анамнезе проявления герпетической инфекции, срок с момента первого рецидива более 3 лет, в 64% случаев частота возникновения рецидивов составляла 3–5 раз в год. При анализе анкет установлено, что в 65% случаев респонденты считают причиной рецидива герпетической инфекции перенесенные инфекционные заболевания, в 17% — стрессорные факторы, в 10% — переохлаждение, 5% выделили причиной визиты к стоматологу и 3% обследованных не смогли выделить фактор, спровоцировавший рецидив заболевания.

При ответе на вопрос о наиболее частой локализации высыпаний при рецидивах наибольшее число обследованных (57%) указали красную кайму губ, 20% — слизистую оболочку полости рта, 12% — кожу вокруг губ, 5% — углы рта. Остальные респонденты отмечали, что локализация высыпаний при рецидивах варьирует.

Согласно результатам проведенного опроса врачей-стоматологов, наиболее часто в качестве локальной терапии назначаются аналоги нуклеозидов (65%), интерферонотерапия (28%), реже — кератопластики (5%). Около 2% опрошенных не назначают

местные препараты при герпетической инфекции, ограничиваясь пероральным приемом препаратов; 74% респондентов считают необходимым сочетание местной и общей терапии.

Для изучения эффективности местной противовирусной терапии в исследуемые группы были включены пациенты обоих полов в возрасте 6–12 лет. В обеих группах преобладали пациенты женского пола, средний возраст составил около 8,5 лет, давность заболевания 3–4 года, частота рецидивов 2–3 раза в год, средняя длительность рецидива без терапии 10–11 дней (табл. 1). Длительность проявления местных симптомов заболевания была меньшей в 1-й группе, однако не было получено статистически значимых различий при сравнении обеих групп.

Согласно результатам исследования, при сравнении продолжительности течения везикулярной стадии ($1,5 \pm 0,22$ дня в 1-й группе и $2,15 \pm 0,16$ дня — во 2-й группе) и стадии эпителизации поражений ($2,1 \pm 0,13$ и $2,75 \pm 0,28$ дня соответственно) в группах были получены статистически значимые различия (табл. 2). Данные результаты можно объяснить компонентами геля, которые обуславливают комплексное действие — стимуляцию местного иммунитета (хелатный комплекс германийорганического соединения с гуанином) и ускорение эпителизации (соли альгиновой кислоты). Также было отмечено уменьшение длительности рецидива герпетической инфекции в среднем на 1,5–2 дня в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

Заключение

В результате проведенного исследования оба исследуемых препарата показали клиническую эффективность в топической терапии, снижая выраженность субъективных симптомов заболевания. У пациентов, применявших в качестве местной монотерапии классический препарат, регресс клинической симптоматики был незначительным: в среднем клиническое выздоровление наступало на 9–10-й день. В группе пациентов, получавших лечение гелем «Герпенокс», клиническое выздоровление наступало на 7–8-й день, в целом за счет уменьшения продолжительности везикулярной стадии и ускорения эпителизации поражений. Изучаемые препараты не оказали влияния на частоту возникновения последующих рецидивов заболевания.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	1-я группа (Герпенокс)	2-я группа (Зовиракс)
Пол (мальчики/девочки)	9 / 11	8 / 12
Возраст, годы	$8,85 \pm 0,61$	$8,65 \pm 0,64$
Давность заболевания, годы	$3,7 \pm 0,49$	$4,3 \pm 0,6$
Средняя частота рецидивов в год	$2,35 \pm 0,36$	$2,45 \pm 0,33$
Длительность рецидива, дни	$11,15 \pm 0,38$	$10,9 \pm 0,57$

Таблица 2. Длительность (в днях) клинических проявлений рецидива герпетической инфекции у пациентов исследуемых групп

Параметр	1-я группа (Герпенокс)	2-я группа (Зовиракс)
Текущий рецидив	7,55*±0,33	9,15±0,43
Местные симптомы:		
зуд	1,5±0,23	1,9±0,19
жжение	1,6±0,22	1,85±0,21
боль	1,95±0,22	2,15±0,26
гиперемия	2,15±0,26	2,35±0,29
отечность	2±0,2	2,15±0,26
Продромальная стадия и гиперемия	1,05±0,17	1,15±0,16
Везикулярная стадия	1,5±0,22*	2,15±0,16
Эрозивная стадия	1,1±0,14	1,2±0,18
Стадия образования корочек	1,8±0,18	2,05±0,22
Стадия эпителизации	2,1±0,13*	2,75±0,28

Примечание. *Статистически значимые различия данных при $p < 0,05$.

В заключение следует отметить, что местные противовирусные средства не являются достаточно эффективными для профилактики [19], поскольку топическое применение не позволяет доставить лечебное средство к месту реактивации вируса. У пациентов с тяжелым течением рецидивов герпетической инфекции для профилактики, зачастую, необходима

супрессивная пероральная терапия, а в период рецидива — прием ациклических нуклеозидов перорально в лечебной дозе. Топические средства позволяют уменьшить срок течения, выраженность клинических проявлений и дискомфорта для пациента, а также снизить риск распространения инфекции в популяции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hodge R.A., Field H.J. Antiviral agents for herpes simplex virus. *Adv Pharmacol* 2013; 67: 1–38.
- Kriesel J.D., Jones B.B., Matsunami N. et al. C21orf91 genotypes correlate with herpes simplex labialis (cold sore) frequency: description of a cold sore susceptibility gene. *J Infect Dis* 2011; 204: 11: 1654–1662.
- Opstelten W., Neven A.K., Eekhof J. Treatment and prevention of herpes labialis. *Canad Fam Physician* 2008; 54: 12: 1683–1687.
- Malkin J.E. Epidemiology of Herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes J IHFM* 2004; 11: Suppl 1: 2–23.
- Chayavichitsilp P., Buckwalter J.V., Krakowski A.C. et al. Herpes simplex. *Pediatr Rev* 2009; 30: 4: 119–129.
- Jansen M.A., van den Heuvel D., Bouthoorn S.H. et al. Determinants of Ethnic Differences in Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Herpes Simplex Virus Type 1 Seroprevalence in Childhood. *J Pediatr* 2015; 170: 126–134.
- Shaibu A.M., Aminu M., Musa B.O. et al. Seroprevalence of IgG antibodies to herpes simplex virus type-1 in Nigerian children. *Niger J Med* 2014; 23: 1: 40–45.
- Xu F., Lee F.K., Morrow R.A. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States. *J Pediatr* 2007; 151: 374–377.
- Mahiet C., Ergani A., Huot N et al. Structural Variability of the Herpes Simplex Virus 1 Genome In Vitro and In Vivo. *J Virol* 2012; 86: 16: 8592–8601.
- Lorette G., Crochard A., Mimaud V. et al. A survey on the prevalence of orofacial herpes in France: the INSTANT Study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 225–232.
- Spruance S.L., Kriesel J.D., Evans T.G., McKeough M.B. Susceptibility to herpes labialis following multiple experimental exposures to ultraviolet radiation. *Antiviral Res* 1995; 28: 57–67.
- Spruance S.L. Pathogenesis of herpes simplex labialis: experimental induction of lesions with UVlight. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 366–368.
- Stock C., Guillén-Grima F., de Mendoza J.H. et al. Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 885–890.
- Wheeler C.E. The herpes simplex problem. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1Pt 2: 163–168.
- Esmann J. The many challenges of facial herpes simplex virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: Suppl 1: 17–27.
- Daniels C.A., LeGoff S.G. Shedding of infectious virus/antibody complexes from vesicular lesions of patients with recurrent herpes labialis. *Lancet* 1975; 2: 524–528.
- Fatahzadeh M., Schwartz R.A. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 737–763.
- Боква Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей: современные возможности терапии. *Лечащий врач* 2015; 6: 37–39. (Bokova T.A. Herpesvirus infection in children: current treatment options. *Lechashhij vrach* 2015; 6: 37–39. (in Russ))
- Gilbert S.C. Management and prevention of recurrent herpes labialis in immunocompetent patients. *Herpes* 2007; 14: 56–61.

Поступила 04.07.2016
Received on 2016.07.04