

## ВИВЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ПОКАЗНИКІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ РЕЦИДИВУЮЧОМУ ГЕРПЕТИЧНОМУ СТОМАТИТІ

Золотухіна О.Л.

КУ «ООКСП»,

Одеський національний медичний університет

Вивчено головні ланки імунологічних процесів при хронічному рецидивуючому герпетичному стоматиті. Визначено показники імунної відповіді і їх зміни при герпесвірусній інфекції. Вивчено роль цитокінів в патогенезі герпетичного стоматиту. Зроблено висновок, що дану патологію можна характеризувати як хронічний багатофакторний рецидивуючий процес з ознаками вторинного імунодефіциту з порушенням Т- і В-ланок імунітету, пригніченням функціональної активності NK-клітин і клітин моноцитарно-макрофагального ряду. Вивчення неспецифічних і специфічних механізмів захисту є важливим і має значення для попередження розвитку важкої системної інфекції.

**Ключові слова:** хронічний рецидивуючий герпетичний стоматит, вірус простого герпесу, герпесвірусна інфекція.

**Постановка проблеми.** Вірус простого герпесу (ВПГ) займає одне з провідних місць серед вірусної інфекції, що визначається поширенням вірусу, 90-відсотковим інфікуванням людської популяції, довічного збереження ВПГ в організмі інфікованих, значним поліморфізмом клінічних проявів герпетичної інфекції, стійкістю до існуючих методів лікування. За даними ВООЗ, захворювання, що передаються вірусом герпесу, займають 2-е місце після грипу як причина смертності від вірусних захворювань. Герпетичні ураження слизової оболонки порожнини рота є одним з найбільш важких захворювань в стоматологічній практиці, викликаючи часті і хворобливі загострення у вигляді хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту (ХРГС). Клініка герпетичного стоматиту пов'язана зі станом імунної системи, яка впливає на розвиток процесу при герпесі. В даний час ХРГС розглядається в ряді випадків як інфекційна набута хвороба імунної системи, при якій тривала персистенція вірусу супроводжується продуктивною інфекцією ВПГ практично всіх видів клітин імунної системи, що проявляється їх функціональною недостатністю і сприяє формуванню імунодефіциту.

Вірус простого герпесу здатний вражати практично всі органи і системи людини, викликаючи при цьому різні клінічні форми інфекції. Серед захворювань слизової оболонки порожнини рота провідна роль належить патології герпетичної природи. Гострий герпетичний стоматит (ГГС) займає перше місце серед усіх уражень слизової оболонки порожнини рота. Найбільш часто ГГС зустрічається у дітей у віці від 6 місяців до 3 років. Рецидивуючий герпетичний стоматит (РГС) є однією з клінічних форм хронічного герпесу. Вторинна (рецидивуюча) герпесвірусна інфекція зустрічається в будь-якому віці після перенесеного первинного герпесу. Рецидиви виникають при наявності противірусних антитіл в сироватці крові. Герпетичний стоматит – гостре інфекційне захворювання, збудником якого є вірус простого герпесу (ВПГ), що передається повітряно-крапельним, контактним, трансплацентарним, гемотрансфузійним і статевим шляхами. Джерелом інфекції є хвора людина або вірусносіть. Стан імунної системи організму впливає на розвиток інфекційного процесу при герпесі. ВПГ застосовує різні механізми пригнічення імунної захисту і переважання тих чи інших процесів може стати вирішальною ланкою в розвитку даної інфекції. Вивчення неспецифічних і специфічних механізмів захисту є важливим і має значення для попередження розвитку важкої системної інфекції. Питання патогенезу ГГС в даний час вивчені недостатньо.

**Мета статті** полягає в виявленні особливостей клінічного перебігу ХРГС з урахуванням імунного статусу при рецидивуючому герпетичному стоматиті слизової оболонки порожнини рота; проведені поглибленого вивчення імунологічних процесів, що відбуваються при даному захворюванні; оцінюванні показників місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота та загального імунологічного статусу при герпетичному стоматиті; у вивченні ролі цитокінів у розвитку імунної відповіді; наданні рекомендацій щодо профілактики та лікуванню герпетичного стоматиту.

**Виклад основного матеріалу.** ВПГ викликає різні захворювання центральної і периферичної нервової системи, печінки та інших паренхіматозних органів, очей, шкіри, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, статевих органів, а також має певне значення у внутрішньоутробної патології плода. Нерідко спостерігається поєднання різних клінічних форм герпетичної інфекції. Численними дослідженнями підтверджено виникнення у хворих герпетичним стоматитом вторинної імунної недостатності, яка обумовлена зниженням кількості клітин імунної системи або їх функціональною недостатністю чи дисбалансом компонентів системи імунореактивності. Компоненти імунної системи в сукупності складають захисну реакцію організму. Кожен з них виконує необхідні функції для розвитку імунної відповіді на впровадження герпесвірусної інфекції.

Центральною ланкою специфічного і неспецифічного імунологічної відповіді при впровадженні та персистуванні ВПГ є макрофаги. Вони відповідають на інфекцію продукцією прозапальних цитокінів, які мають важливе значення для первинного захисту.

Також в імунну відповідь залучені поліморфноядерні лейкоцити, які попереджають поширення ВПГ на сенсорні ганглії. Порушення їх функції при ВПГ тягне за собою зрив адаптаційних процесів і посилення імунодефіциту.

Цитокіни є напрямними протигерпетичної імунної відповіді. Секреція цитокінів перший прояв імунних реакцій, що робить вплив на подальшу специфічну імунну відповідь. Серед них особлива роль належить інтерферонам (ІФН). Синтез ІФН переводить чутливі клітини в стан резистентності до ВПГ. Ця система захисту набирає чинності з перших днів контакту з вірусними антигенами. Інтерферони 1 типу (ІФН- $\alpha$  і  $\beta$ ) пригнічують транскрипцію вірусного генома в клітинах господаря, перешкоджають трансляції вірусної мРНК, а також пригнічують синтез оболонкових білків, зменшують вірусемію і сприяють швидкій елімінації збудника. ІФН- $\gamma$  активує фагоцитоз ма-

крофагів і презентацію антигену Т-лімфоцитам, посилюючи експресію у антигенпрезентуючих клітин молекул HLA I і II класу. Крім того, гамма-інтерферон обумовлює переважання Th1-опосередкованої клітинної імунної відповіді над Th2-залежною гуморальною. Це посилює протинфекційний захист. Фактор некрозу пухлин ФНП- $\alpha$  відіграє провідну роль у противірусному імунітеті. Отримано достатньо доказів посилення інтерфероном дії ФНП- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$  бере участь в активації Т-лімфоцитів, підсилює проліферацію реактивованих Т-лімфоцитів, збільшуючи експресію рецептора ІЛ-2, також активує апоптоз. Експериментальні дані свідчать, що ІЛ-12 та ІЛ-18 відіграють важливу роль у вродженому захисті від ВІПГ. Доведено важливе значення цитокинів в патогенезі рецидивуючого перебігу захворювання. За даними численних досліджень можна стверджувати, що в розпалі процесу концентрація ІЛ -1, -6, -8 і -4 в крові зростає, різко підвищується вміст ІЛ-10. Рівень фактора некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$  також збільшується, в свою чергу це викликає зростання вираженості інтоксикації та апоптозу нейтрофілів. У інтерфероновому і цитокиновому статусі при рецидивуючій герпетичній інфекції реєструють зниження продукції стимульованого ІФН- $\gamma$ , що свідчить про виснаження механізмів противірусного захисту, і тенденцію до гіперпродукції ІЛ-4, що відповідає наявності запального процесу, в той же час у безсимптомних носіїв герпесу присутні високі рівні даного ІФН і низькі по ІЛ-10. Тривалість гострої фази запалення має пряму залежність від вироблення ІФН- $\alpha$ .

В цілому, наведені результати свідчать про супресії клітинних реакцій на тлі розпаду захворювання. Гуморальні імунні механізми є факторами запобігання поширення вірусу герпесу, однак не ліквідують його з організму. А всього лише зв'язують позаклітинні вірусні частки і блокують рецептори, змінюючи властивості поверхневих структур віріона. В результаті цього вірус не може проникнути в чутливу клітину. Загострення герпетичної інфекції відбуваються на тлі високих титрів антитіл у сироватці крові. Тим самим вони відіграють роль в купірованні рецидиву захворювання. Глибокі зміни імунної системи, відповідні вторинному імунодефіцитному стану, спостерігаються при частих про-вах ВІПГ.

**Висновки і пропозиції.** Для об'єктивного аналізу стану імунної системи у хворих рецидивуючим герпетичним стоматитом слизової оболонки порожнини рота використовують імунологічні методи, такі як оцінка фагоцитарного процесу, Т- і В-клітинного імунітету. У хворих на ХРГС має місце комбінований вторинний імунодефіцит з порушенням Т- і В-ланок імунітету, пригніченням функціональної активності НК-клітин і клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також порушенням імунорегуляторних змін в імунній системі. Тому при ХРГС імунна відповідь виявляється або кількісно і якісно незавершена, або недостатньо специфічна. Таким чином контроль ефективності лікування хворих рецидивуючим герпетичним стоматитом необхідно здійснювати за допомогою імунологічних та клінічних тестів.

#### Список літератури:

1. Боровский Е. В., Машкиллейсон А. Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М; 1984.
2. Жукова О. Б., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза. Бюллетень сибирской медицины 2003; 4.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. Спб: СпецЛит; 2006.
4. Каримова И. М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. М: Медицинское информационное агентство; 2004; 120 с.
5. Мезенцева М. В., Наровлянский А. Н., Оспельникова Т. П., Ершов Ф. И. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии. Вопросы вирусологии 2002; 1.
6. Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Жукова О. Б. Молекулярные основы дизрегуляции программированной гибели лимфоцитов при хронической вирусной инфекции. Бюллетень сибирской медицины 2006; 2: 23–30.
7. Редькин Ю. В., Одокиенко А. Ю. Герпетическая инфекция типа II у женщин: клинические и иммунологические особенности. Гинекология 2004; 6(6): 1–6.
8. Снимщикова И. А., Юдина С. М., Медведев А. И. Эффективность ультразвуковой кавитации в сочетании с локальной иммунокоррекцией при гнойно-воспалительных заболеваниях. Медицинская иммунология 2003; 3(3–4).
9. Спиридонова С. А., Толмачева С. М., Лукиных Л. М. Герпетический стоматит – болезнь иммунной системы СТМ 2012 – 3.
10. Тареева Т. Г., Малиновская В. В., Шугинин И. О. и др. Система иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; 4(5): 82.
11. Терещенко А. В., Соловьев А. М., Задонченко Е. В. Герпетический стоматит: этиология, клиника, лечение. Российский журнал кожных и венерических болезней 2007; 2.
12. Халдина М. В. Герпес-ассоциированная многоформная эритема. Клиника. Иммунология. Диагностика. Терапия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2004.
13. Халдин А. А. Иммунологическое обоснование дифференцированных подходов к терапии простого герпеса. Дис. докт. мед. наук. М; 2001.
14. Gallais J., Boissnault P., Morel F., Clerc P., Letrillard L., Hebbrecht G. Herpes labialis et genital en medicine generale. Herpes labialis and genitalis in general medicine. Ann Dermatol Venereol 2000 Jun-Jul; 127; 6–7: 596–602.
15. Rahman M., Alam A., Nessa K., Hossain A., Nahar S., Datta D., Alam-Khan S., Amin-Mian R., Albert M.J. Etiology sexually transmitted infections among street-based female sex workers in Dhaka, Bangladesh. J Clin Microbiol 2000 Mar; 38(3): 1244–1246.
16. Mayer L. Mucosal immunity and gastrointestinal antigen processing. J Pediatr Gastro-enterol Nutr 2000; 30: 4–12.
17. Paludan S. R., Malmgaard L., Ellermann-Eriksen S., Boscty L., Mogensen S. C. Interferon (IFN)-gamma and Herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitricoxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulator factor-1. Eur Cytokine Netw 2000; 12(2): 297–308.
18. Paludan S. R., Ellermann-Eriksen S., Malmgaard L., Mogensen S. C. Herpes simplex virus type 2 infection of macrophages impairs IL-4-mediated inhibition of NO production through TNF-alpha-induced activation of NF-kappaB. Arch Virol 2000; 145(3): 575–591.

**Золотухина Е.Л.**

КУ «ООКСП»,

Одесский национальный медицинский университет

## **ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ СТОМАТИТЕ**

### **Аннотация**

Изучены главные звенья иммунологических процессов при хроническом рецидивирующем герпетическом стоматите. Определены показатели иммунного ответа и их изменения при герпесвирусной инфекции. Изучена роль цитокинов в патогенезе герпетического стоматита. Сделан вывод, что данную патологию можно характеризовать как хронический многофакторный рецидивирующий процесс с признаками вторичного иммунодефицита с нарушением Т- и В-звеньев иммунитета, угнетением функциональной активности NK-клеток и клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Изучение неспецифических и специфических механизмов защиты является важным и имеет значение для предупреждения развития тяжелой системной инфекции.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий герпетический стоматит, вирус простого герпеса, герпесвирусная инфекция.

**Zolotukhina O.L.**

MI «ORCDC»,

Odessa National Medical University

## **THE STUDY OF IMMUNOLOGICAL PROCESSES AND LOCAL IMMUNITY PARAMETERS OF THE ORAL MUCOSA IN CASES OF RECURRENT HERPETIC STOMATITIS**

### **Summary**

Studied the main links of immunological processes in cases of chronic recurrent herpetic stomatitis. Identify parameters of immune response and their changes with herpes virus infection. Studied the role of cytokines in the pathogenesis of herpetic stomatitis. There has been concluded that the pathology can be characterized as chronic multi-factor recurrent process with the signs of combined secondary immunodeficiency with the damage of T- and B-components of immunity, suppression of functional activity of NK-cells and monocytic and macrophage cells. The study of non-specific and specific defense mechanisms is important and has implications for the prevention of severe systemic infection.

**Keywords:** chronic recurrent herpetic stomatitis, herpes simplex virus, herpes virus infection.