УДК 616.311-022.7-053.2:578.825.11

Хоменко Л.О., Мозгова О.М.
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
каф. дитячої терапевтичної стоматології та профілактики стоматологічних захворювань
(зав. – проф. Л.О. Хоменко)
L.O. Khomenko, E.M. Mozgova

Сучасні особливості герпесвірусних уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей за даними клініко-лабораторних досліджень

New Featurer of Herpetic Defeats of Oral Cavity at Children Accovding Clinical-ladoratory Researches

Резюме У дослідженні встановлено, що рецидивуючий герпетичний стоматит у дітей може спричинятися асоціацією герпесвірусів (HSV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7), які зумовлюють важчий клінічний перебіг захворювання. Асоціантами вірусу простого герпесу (HSV) частіше виявлялись вірус Епштейна – Барр (EBV), цитомегаловірус (CMV), вірус герпесу людини тип – 6 (HHV-6) і вірус герпесу людини тип -7 (HHV-7) в таких асоціаціях: HSV+HHV-6, HSV + EBV + CMV + HHV-6 + HHV-7, HSV + CMV, HSV + EBV, HSV + HHV – 6 + HHV – 7, HSV + EBV + HHV-6 (1), HSV + EBV + HHV – 6 + HHV-7.

Виявлено особливості клінічного перебігу тяжких форм РГС у дітей з мікст-герпесвірусною інфекцією порожнини рота.

Методом ПЛР встановлено показники ДНК-вірусної активності, що визначали ступінь реплікації вірусу: низькі – від 1000 до 10000 в.част./мл, середні – від 10000 до 100000 та високі – від 100000 та більше. Визначені показники ДНК-вірусної активності дають можливість диференційованого вибору методу терапії.

Summary The association of the reccurent herpetic stomatitis with other herpes viruses (HSV, EBV CMV, HHV-6, HHV-7) which contribute to more severe clinical disease, was established in examined children.

The established indicators of DNA – viral activity may use for differential choice of the treatment method.

Ключові слова діти, порожнина рота, ротова рідина, рецидивуючий герпетичний стоматит, мікст-інфекція, ДНК-вірусна активність

Key words children, oral herpetic infection, DNA-viral activity, saliva

Останнім часом вірусні захворювання переважають у загальній захворюваності дітей. Серед вірусних уражень слизової оболонки порожнини рота одне з провідних місць займають захворювання, викликані вірусами сімейства герпесу. На сьогодні відомо понад 100 герпесвірусів, проте тільки 8 з них здатні спричинити захворювання людини. До сімейства герпесвірусів належать: вірус простого герпесу 1 і 2 типів (HSV–1, HSV–2), вірус вітряної віспи і оперізуючого лишаю (VZV), вірус Епштейна – Барр (EBV), цитомегаловірус (CMV), віруси герпесу людини тип – 6, 7, 8 (HHV–6, HHV–7, HHV–8). За даними ВООЗ, одним або декількома герпесвірусами інфіковано від 90 до 100 % дорослих та дітей. Кількість вперше інфікованих дітей щороку зростає в середньому більше, ніж на 10 %. Віруси герпесу здатні викликати ураження різних органів і систем у дітей [1-8].

Справжній рівень захворюваності на герпетичну інфекцію в Україні залишається невідомим. Це пов'язано з

Мал. 1.
РГС, важка форма. Ерозії на піднебінних дужках (HSV+EBV)

відсутністю обов'язкової реєстрації захворювання. Однак уважається, що на території країн СНД різноманітними формами герпетичної інфекції щороку інфікується 20 мільйонів осіб [9, 10].

Відомо, що інфікування вірусом простого герпесу (ВПГ) відбувається у ранньому дитячому віці. Близько 80% дітей у віці від 6 місяців до 3 років хворіють на гострий герпетичний стоматит (ГГС). Встановлено, що до 5-річного віку приблизно 60% дітей інфіковано вірусом простого герпесу, а до 15-ти років – близько 90% [11, 12].

Результати клінічних спостережень свідчать, що ураження слизової оболонки порожнини рота, губ і шкіри навколоротової ділянки є найпоширенішими проявами герпетичної інфекції у дітей [11]. Доведено, що незрілість місцевих факторів неспецифічного захисту і анатомо-морфологічні особливості порожнини рота у дітей зумовлюють клінічний перебіг гострого герпетичного стоматиту, його важкість та можливість виникнення рецидивів захворювання. Ризик рецидивування герпетичного стоматиту є у кожної другої дитини, яка перехворіла на гостру форму цього захворювання [13-17].

Слід зазначити, що клінічна картина герпетичної інфекції значно змінилася упродовж останнього десятиліття. Великого поширення набувають мікст-інфекції. Під впливом персистуючої мікст-інфекції розвиваються або поглиблюються функціональні порушення імунної системи. На фо-ні імунодефіциту зростає частота рецидивів, важкість клінічного перебігу, розвиваються атипові форми захворювання, зокрема у дитячого населення [18,19].

Особливо відзначимо, що проблему діагностики та лікування поєднаних герпесвірусних уражень слизової оболонки порожнини рота тільки починають вивчати. Актуальними є питання визначення етіологічної ролі вірусів герпесу у формуванні герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей. У зв'язку з цим, особливого значення набула проблема ранньої та інформативної діагностики герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота у дітей, зокрема асоційованих форм. Основними вимогами до лабораторних тестів є їх вірогідність, інформативність та термін виконання. Усім вказаним параметрам відповідає молекулярно-генетичний метод діагностики – полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР). На відміну від інших способів діагностики, цей метод дає змогу не тільки з'ясувати етіологічну роль вірусів герпесу в розвитку патологічних уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а й відокремити реплікативні (активні), інтегративні (латентні) форми інфекційного процесу, а також визначати кількість збудника в біологічному матеріалі [20, 21]. Отже, важливо за допомогою методу ПЛР встановити кількість ДНК-вірусу простого герпесу в ротовій рідині у дітей з рецидивуючим герпетичним стоматитом (РГС) різного ступеня важкості, дослідити вірусну активність і визначити взаємозв'язок між клінічними проявами захворювання та ДНК-вірусною активністю. З'ясування цих питань дає можливість керувати інфекційним процесом на етапах його розвитку, вибрати метод лікування залежно від форми інфекції, ступеня важкості та показників ДНК-вірусної активності, а також оцінювати його ефективність.

Мета дослідження – вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу рецидивуючої герпетичної інфекції порожнини рота у дітей різного ступеня важкості.

Матеріали та методи дослідження

Здійснено клініко-лабораторне обстеження 117 дітей віком від 2 до 14 років з РГС різного ступеня важкості. Обстеження і лікування хворих проводили в дитячому відділенні стоматологічної поліклініки НМУ. За характером клінічного перебігу дітей поділили на три групи: з легким, середньо-важким та важким клінічним перебігом захворювання. Легка форма РГС діагностована у 25 (21,4%) дітей 3–13 років; середньо-важка – у 42(36 %) 2–13 років; у 50 (43%) 2–14 років – важка форма захворювання.

Верифікацію діагнозу РГС здійснювали на підставі даних анамнезу, клінічного і лабораторного обстеження. Для підтвердження діагнозу використовували молекулярно-генетичний метод дослідження – полімеразно-ланцюгову реакцію (ПЛР): визначали кількість фрагментів ДНК HSV у ротовій рідині [22]. ПЛР діагностику проводили за допомогою стандартного набору праймерів АмпліСенс – 200 HSV430 («Біоком», Росія). Розведення контролів дозволяло реєструвати смугу преципітації при вмісті 1000 копій ДНК в 1 мл ротової рідини, що давало можливість розглядати результати тестування як «напівкількісні»: низькі показники ДНК-вірусної активності від 1000 до 10000 вірусних часток в 1 мл, середні – від 10000 до 100000 та високі – понад 100000.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення клінічного перебігу рецидивуючої герпетичної інфекції порожнини рота дало змогу встановити певні особливості. Так, у 25 дітей з легкою формою захворювання кількість рецидивів становила 1 раз на рік. Діти скаржились на біль під час при-

Мал. 2. РГС, важка форма. Великі зливні ерозії на слизовій оболонці щік (HSV+EBV+HHV-6)

Мал. 3. РГС, важка форма, виразка на слизовій оболонці нижньої губи (HSV+ HHV-6+ HHV-7)

Мал. 4. РГС, важка форма. Невеликі виразки на бічній поверхні язика, що епітелізуються з утворенням рубців (HSV+ HHV-6+ HHV-7)

Мал. 5. РГС, важка форма (HSV+EBV+HHV-6). Тріщини у кутах рота

Мал. 6. РГС, важка форма(HSV+EBV+HHV-6). Ураження шкіри фаланг пальців рук

Мал. 7. РГС, важка форма (HSV+EBV+CMV+HHV-6 +HHV-7. Ерозія на спинці язика

йому їжі і появу ділянок ураження в порожнині рота. У 8 із 25 дітей в період рецидиву батьки відзначали млявість, відсутність апетиту, підвищення температури тіла до 37,3°С. У порожнині рота у 20 з 25 хворих спостерігали поодинокі ерозії (4-5), вкриті фібринозним нальотом, деякі з них були очищені від нальоту. Ерозії були розташовані переважно на тлі помірно гіперемійованої слизової оболонки губів, кінчику та бічних поверхнях язика. У 5 дітей на тлі сухої та набряклої червоної облямівки губів виявлено кірочки та тріщини. Гострий катаральний гінгівіт спостерігався у 19 з 25 хворих. Підщелепні лімфатичні вузли були незначно збільшені та слабко болісні, рухомі. Методом ПЛР виявлено ДНК вірусу простого герпесу у 17 з 25 обстежених у кількості від 1000 до 10000 в.част/мл та у 8 хворих ДНК вірусу не встановлено.

У 42 дітей з середньо-важким клінічним перебігом захворювання рецидиви спостерігались тричі на рік. У 32 із 42 хворих відзначалися зміни загального стану – діти скаржились на головний біль, порушення сну, відсутність апетиту, підвищення температури тіла до 37,5-38,0°С. Гострий катаральний гінгівіт діагностовано у 18 з 42 дітей. У 29 з 42 хворих на тлі помірно гіперемійованої та набряклої слизової оболонки губів, щік, ясен, бічних поверхнях язика спостерігались різко болючі ерозії (4-6), вкриті фібринозним нальотом. У 9 пацієнтів на межі шкіри та червоної облямівки губів виявлено кров'янисті кірочки. Підщелепні лімфатичні вузли були збільшені, незначно болісні і слабо рухомі. Під час дослідження ротової рідини ДНК вірусу виявлено у 32 із 42 дітей: у 15 – від 1000 до 10000 в.

част./мл і у 17 – від 10000 до 100000 в.част./мл; у 10 хворих ДНК-вірусу простого герпесу не виявлено.

Важку форму РГС діагностовано у 50 хворих. Аналізуючи дані анамнезу, ми з'ясували, що у 21 з них частота рецидивів становила 4 рази на рік, а у 29 – понад 5 разів на рік; у 4 із цих дітей рецидиви захворювання спостерігали майже двічі на місяць. Тривалість рецидивів у 21 дитини становила 8–10 днів та у 29–14 днів. У всіх 50 хворих температура тіла підвищувалася до 37,3-38,6 °С. У 29 з 50 обстежуваних відзначався тривалий субфібрилітет (від 1 до 1,5 місяця), безпричинна втомлюваність та слабкість. Ці діти скаржились на головний біль, біль у горлі, суглобах; також виявляли тривалий лімфаденіт (від 3 до 6 місяців). У всіх хворих цієї групи спостерігався підщелепний лімфаденіт та у 18 осіб – збільшення шийних лімфатичних вузлів. Лімфатичні вузли слабо рухомі та болісні при пальпації.

Під час об'єктивного обстеження в 11 з 50 хворих виявлено ураження на межі шкіри і червоної облямівки губів, а також у кутах рота. Гострий катаральний гінгівіт діагностовано у 31 дитини. У 29 з 50 хворих спостерігали гіперплазію мигдаликів і гіперемію зіва. У 11 пацієнтів на тлі помірної гіперемії слизової оболонки глотки, мигдаликів та дужок відзначали великі за розміром зливні ерозії овальної чи округлої форми (мал. 1). У 12 з 50 дітей на тлі помірної гіперемії та набряклої слизової оболонки губів, щік та язика спостерігали болючі зливні ерозії та виразки, що епітелізувались з утворенням рубця (мал. 2, 3, 4). Болючі тріщини у кутах рота визначали у 5 дітей (мал. 5), у 1 дитини була уражена і шкіра пальців рук (мал. 6). Крім того, в одному випадку спостерігалося також ураження шкіри обличчя та шиї (мал. 7, 8). Слід зазначити, що виявлені нами особливості клінічного перебігу не є характерними лише для уражень вірусом простого герпесу. Атиповість клінічних проявів, схильність до десимінації, низька ефективність традиційних методів лікування зумовили проведення нами дослідження ротової рідини дітей цієї групи на наявність маркерів герпесвірусної інфекції – CMV, EBV, HHV-6, HHV-7. За результатами ПЛР дослідження ротової рідини встановлено наявність ДНК вірусу простого герпесу у всіх 50 обстежених: у 18 з них – 1000-10000 в.част/мл, у 21 – 10000-100000 та у 11 – від 100000 та більше. Поряд із цим, у 29 (58%) пацієнтів із 50 виявлено ДНК цитомегаловірусу (CMV), вірусу Епштейна-Барр (EBV), вірусу герпесу людини – тип-6 (HHV-6), вірусу герпесу людини – тип-7 (HHV-7). У 5 дітей спостерігали такі асоціації HSV+HHV- 6: у двох – HSV + EBV + CMV + HHV- 6 + HHV - 7; у трьох – HSV + CMV; в одинадцяти – HSV + EBV, у двох дітей – HSV + HHV - 6 + HHV - 7, у чотирьох хворих – HSV + EBV + HHV- 6 + HHV - 7 та у двох –

Мал. 8.
РГС, важка форма (HSV+EBV+CMV+HHV-6+HHV-7). Ураження шкіри обличчя

Маркери герпетичної інфекції	Кількість дітей (n=29)	Вік (роки)
HSV+EBV+HHV-6+HHV-7	4	2,5
HSV+EBV+CMV+HHV-6 +HHV-7	2	3-5
HSV+CMV	3	5-8
HSV+HHV-6	5	7-14
HSV+ HHV-6+ HHV-7	2	12-14
HSV+EBV+HHV-6	2	9-11
HSV+EBV	11	6-14

Таблиця 1.
Виявлення маркерів герпесвірусної інфекції в ротовій рідині у дітей з тяжким перебігом рецидивуючої герпетичної інфекції порожнини рота

HSV + EBV + HHV - 6 (таблиця 1).

Отже, в результаті проведеного клінічного та лабораторного обстеження встановлено мікст-герпесвірусну інфекцію у 29 (58%) з 50 пацієнтів з важкою формою РГС. Найпоширенішими збудниками РГС є асоціації HSV+EBV – у 11 хворих.

Особливостями клінічних проявів мікст-герпесвірусної інфекції порожнини рота, за нашими спостереженнями, є значна вираженість загальних симптомів захворювання: больового, інтоксикації, тривалого субфібрилітету (від 1 до 1,5 місяців, лімфаденіту від 3 до 6 місяців); залучення до патологічного процесу кількох ділянок порожнини рота та глотки: СОПР, мигдаликів, піднебінних дужок, зіву; наявність великих зливних ерозій та виразок, що епітелізуються з утворенням рубців; ураження шкіри обличчя, шиї та рук; частота рецидивів – понад 5 разів на рік; тривалість рецидивів 14 днів.

Отож, рецидивуючий герпес порожнини рота у дітей може спричинятися асоціацією герпесвірусів HSV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, які зумовлюють важчий клінічний перебіг захворювання.

Висновки

Вивчено особливості клінічного перебігу рецидивуючої гепретичної інфекціїї порожнини рота у дітей різного ступеня важкості. Встановлено, що РГС у дітей може спричинятися асоціацією герпесвірусів (HSV, CMV, EBV, HHV–6, HHV–7), що зумовлює важчий клінічний перебіг захворювання. Особливостями клінічного перебігу важких форм мікст-герпесвірусної інфекції порожнини рота є: значна вираженість загальних симптомів захворювання; генералізація уражень різних ділянок СОПР та шкіри; наявність зливних ерозій та виразок; значна кількість рецидивів.

Досліджено кількісний спектр ДНК-вірусу простого герпесу методом ПЛР у ротовій рідині хворих з РГС різного ступеня важкості. Встановлено показники ДНК-вірусної активності: низькі – 1000-10000 в. част./мл, середні – 10000 -100000 і високі – від 100000 та більше.

Враховуючи ці факти, вважаємо за доцільне розробку індивідуальних схем лікування залежно від форми, ступеня важкості захворювання і показників ДНК-вірусної активності.

Література

1. Самгин М. А. Дерматологические аспекты / М. А. Самгин, А. А. Халдин. — М. : МЕдпрессинформ, 2002. — 160 с.
2. Исаков В. А. Герпесвирусная инфекция человека / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. — СПб. : СпецЛит, 2006. — 302 с.
3. Крамарєв С. О. Сучасні аспекти діагностики і лікування дітей з асоційованими формами герпетичної інфекції / С. О. Крамарєв, Н. О. Савичук, Л. О. Палатна // Инфекционные болезни человека. — Минск : Доктор дизайн, 2003. — 408 с.
4. Юлиш Е. И. Врожденные и преобретенные TORCH–инфекции у детей / Е. И. Юлиш, А. П. Волосовец. — Донецк : Регина, 2005. — 216 с.
5. Гранитов В. М. Герпесвирусная инфекция / В. М. Гранитов. — М. : Мед. книга, 2001. — 88 с.
6. Behrman R. E. Nelson. Textbook of Pediatrics / R. E. Behrman, R. M. Kliegman, H. B. Lenson. — New York, 2000. — P. 966—972.
7. Захаров Ю. А. Герпес — чума XXI века / Ю.А. Захаров. — М. : Изд–во Яуза, 2000. — 224 с.
8. Руденко А. О. Герпесвірусні інфекції людини — світова проблема / А. О. Руденко, Л. В. Муравська // Інфекційні хвороби. — 2001. — № 2. — С. 5—11.
9. Міхєєв О. Г. Простий герпес : епідеміологія та патогенез / О. Г. Михєєв // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. — 2001. — № 1. — С. 28—31.
10. Мавров М. И. Проблемы заболеваний, вызванные вирусом простого герпеса / М. И. Мавров // Укр. хіміотерапевт. журнал. — 1999. — № 1(1). — С. 13—19.
11. Владимирова Е. В.Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек / Е. В. Владимирова // Вестн. дерматологи и венерологи. — 1997. — № 2. — С. 45—51.
12. Whitley R. J. Herpes simplex virus infections / R. J. Whitley, B. Roizman // Lancet — 2001. — Vol. 357 (9267). — P. 1513—1518.
13. Arvin A. M. Herpes Simplex Virus Infections / A. M. Arvin, R. J. Whitley, K. M. Gutierrez // Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant / eds. J. S. Remington et al. — 6th ed. — Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006. — P. 845—865.
14. Хоменко Л. О. Лечение Виферoном острого герпетического стоматита у дітей / Л. О. Хоменко, И. В. Дзюблик, С. В. Недашковская // Вісн. стоматології. — 2000. — № 2. — С. 38—39.
15. Мельниченко Є. М. Особенности клиники и патогенеза острого герпетического стоматита у детей, относящихся к группе риска перехода заболевания в хроническую форму / Є. М. Мельниченко, В. П. Михайловская // Стоматологія. — 1991. — № 3. — С. 57—59.
16. Савичук Н. О. Клініко–патогенетичне обгрунтування комплексного лікування кандидо — герпетичної інфекції порожнини рота у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Н. О. Савичук. — К., 2001. — 40 с.
17. Крамарєв С. О. Сучасні підходи до протирецидивної терапії герпесу шкіри та слизової оболонки порожнини рота / С. О. Крамарєв, Н. О. Савичук, Л. А. Палатна // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 2000. — № 3. — С. 23—26.
18. Гриноу Анна. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Анна Гриноу, Джон Осборн, Шина Сазерленд. — М. : Медицина, 2000. — 287 с.
19. Кудашов Н. И. Клинико–иммунологические критерии диагностики герпесвирусной инфекции новорожденных / Н. И. Кудашов, Г. В. Помелова, В. В. Зубков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 5. — С. 12—18.
20. Меньшиков В. В. Молекулярно–биологические исследования в клинической лабораторной диагностике : возможности и проблемы / В. В. Меньшиков // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 3. — С. 23—30.
21. Говорун В. М. Клиническая лабораторная аналитика / В. М. Говорун, К. Т. Момыналиев ; под ред. В. В. Меньшикова. — М., 2002. — Т. 1. — С. 365—420.
22. Sambroo J. Molecular cloning : A laboratory manual — Cold Spring Harbor Laboratory Press / J. Sambroo, E. F. Fritsch, T. Maniatis. — 2nd ed. — 1989. - 485 p.