

Т.Н. Терехова, Т.Г. Белая

Кафедра стоматологии детского возраста  
Белорусского государственного медицинско-  
го университета, Минск

## Проблема герпетической инфекции с проявлением в полости рта у детей в научных исследованиях Э.М. Мельниченко и его преемников

Патология слизистой оболочки полости рта (СОПР), несмотря на многочисленные исследования и публикации последних лет, продолжает оставаться одной из актуальных проблем теоретической и клинической стоматологии. Многообразие заболеваний, проявляющихся в полости рта, сходство клинических проявлений различных по этиологии и патогенезу патологических состояний, выраженная зависимость от возраста больного, особенностей его обменных процессов, иммунного статуса, сопутствующих болезней и другие факторы значительно усугубляют эту проблему.

Ряд исследователей предполагают, что вирус простого герпеса (ВПГ) является этиологическим фактором острого афтозного (ОАС) и герпетического стоматита (ГС) у детей. Несмотря на это, мнения расходились не только в отношении этиологии стоматита, но и в отношении элементов поражения СОПР и клинической картины развития заболевания. Одни авторы (И.В. Троицкий, 1911, К.Г. Митрофанов, 1937, С.М. Базарнова, 1968, и др.) считали, что первичным элементом поражения при ОАС является пятно, а по мнению Г.Д. Берлина и П.Б. Фрида (1939), — участок некроза слизистой оболочки, И.Г. Лукомский (1955), В.М. Уваров (1957) и др. элемент поражения при ОАС именуют «бляшкой» или «папулой».

С. Хотовицкий (1947), Д.А. Энтин (1938) и др. считают первичным эле-

ментом пузырек, который в силу особых условий полости рта существует недолго и увидеть его трудно.

По мнению А.И. Рыбакова (1964), афта не первичный элемент, а определенная стадия развития патологического процесса на СОПР. Многочисленные попытки связать этиологию ОАС с микробами оказались безуспешными. В этой связи представляет особый интерес сообщение Н.И. Антоновой (1970), отрицающее этиологическое значение стафилококка при данном стоматите.

На возможно герпетическую природу ОАС у детей указывал еще в конце XIX века Н.Ф. Филатов.

Ряд зарубежных авторов (Kumer, 1932, Dod и соавт., 1938, Burnet, 1939, и др.) с помощью вирусологических методов установили вирусную этиологию с выделением ВПГ из элементов поражения.

Впервые в отечественной литературе о результатах диагностики ОАС у 16 детей сообщает Н.И. Антонова.

Несмотря на имеющиеся результаты вирусологических и серологических исследований, в литературе на период 70-х годов прошлого столетия существовало мнение, что этиология ОАС неизвестна (Н.Н. Бажанов, 1970, В.А. Епишев, Ф.М. Мамедова, 1970, И.О. Новик, 1971, и др.)

Кроме того, и по вопросу о ГС существовало два противоположных мнения в отношении клинического течения.

Продолжающиеся в нашей стране безуспешные попытки связать этиологию самого распространенного среди детей ОАС с бактериями, отсутствие вирусологических и серологических исследований, кроме работ Н.И. Антоновой, привело к мнению, что этиология ОАС не известна. А это в свою очередь привело к ограничению возможности поиска и применению рациональной терапии и организации противоэпидемических мероприятий. Противоречивыми оставались мнения исследователей и по вопросу единства или различия ОАС и острого герпетического стоматита (ОГС) у детей.

Учитывая сложившуюся ситуацию в СССР в отношении данной проблемы, аспирантом Э.М. Мельниченко под руководством проф. Т.Ф. Виноградовой изучено состояние СОПР у детей при гриппе, парагриппе, аденовирусной инфекции и герпесе (1972 г.).

В результате проведенных вирусологических исследований (выделения ВПГ на мышах, выделения ВПГ на культуре ткани с последующей его идентификацией), выявления антител в сыворотке крови детей с помощью реакции связывания комплемента (РСК) и метода иммунофлюоресцентного исследования клеток плоского эпителия СОПР выявлена этиологическая роль ВПГ (в 61% случаев) в возникновении стоматита у детей. В результате динамического наблюдения детей с ОГС от начала заболе-

вания (с первых дней) до полного выздоровления были описаны этапы развития элементов поражения при данном заболевании. Проведено определение интерферона в слюне детей со стоматитом, как фактора неспецифического противовирусного иммунитета, способствующего выздоровлению при вирусных заболеваниях. Разработано комплексное лечение детей, больных ОГС с использованием противовирусных средств (интерферона, продигозана), обезболивающих средств и средств, ускоряющих эпителизацию элементов поражения.

Метод иммунофлуоресцентного исследования клеток плоского эпителия с элементов поражения СОПР рекомендован для специфической экспресс-диагностики ОГС.

В 80–90-е годы прошлого столетия зафиксирован значительный рост герпетической инфекции и установлено, что 1/3 населения мира поражена хроническим рецидивирующим герпесом, из них более половины больных за год перенесли несколько атак инфекции, в том числе с проявлениями в полости рта. В литературе на тот период не было работ, посвященных изучению клинической картины, эпидемиологии, прогнозирования этой патологии, исследования особенностей защитно-приспособительных механизмов детского организма в начале хронизации и разработке реабилитационных мероприятий.

В докторской диссертации Э.М. Мельниченко (1986 г.) представлены особенности клинического течения, методы диагностики, патогенез и эпидемиология рецидивирующего герпетического стоматита (РГС) у детей, а также разработан метод прогнозирования возможного перехода ОГС в РГС и метод этиологической и патогенетической терапии и профилактики заболевания.

С помощью лабораторных методов диагностики, таких как цитологические, иммунофлуоресцентные и вирусологические, подтверждена герпетическая этиология рецидивирующего заболевания СОПР в период обострения и было рекомендовано именовать эту патологию «рецидивирующим герпетическим стоматитом» (с указанием степени тяжести и периода заболевания). При изучении отдельных звеньев патогенеза герпетической инфекции при впервые проведенном иммунофлуоресцентном

исследовании мазков крови выявлен антиген ВПГ в ядрах лейкоцитов. Автором доказана связь вирусемии с развитием общих реактивных явлений со стороны организма ребенка и вполне обоснованным является включение в схемы лечения РГС у детей препаратов вирусоцидного действия. Изучены специфические и неспецифические факторы гуморального иммунитета у детей, и замечена четкая тенденция к росту иммуноглобулинов всех классов, за исключением сывороточного IgG, который остается низким, по сравнению с аналогичным показателем в период обострения.

Кроме того, состояние местного иммунитета у этой категории больных и выявленный дефицит основных факторов защиты СОПР не только во время рецидива, но и в межрецидивный период указывает на целесообразность применения средств, стимулирующих местный иммунитет не только при лечении обострений РГС, но и при проведении противорецидивной терапии.

Проведенные Э.М. Мельниченко эпидемиологические исследования на основании большого клинического материала впервые показали, что в среднем у каждого 7–8-го ребенка, перенесшего ОГС, заболевание переходит в рецидивирующую форму. Впервые показано, что первые симптомы хронизации заболевания регистрируются чаще в весенне-летний период.

Проведенные сравнительные исследования после обработки данных на ЭВМ позволили выявить роль наследственности, отягощенного антенатального и постнатального периодов развития, травмы СОПР, некоторых острых и хронических заболеваний у ребенка в качестве важных факторов риска перехода первичной герпетической инфекции с проявлениями в полости рта в рецидивирующую. Впервые Э.М. Мельниченко разработан табличный вариант системы прогнозирования перехода ОГС в хронический РГС с достоверностью в 85%, что позволило выделить группу «риска» детей, которые нуждались в своевременном лечении, направленном на профилактику рецидивов.

В связи с этим было предложено для местного применения 0,1% раствор ДНКазы и 5% раствор аскорбиновой кислоты в виде электроаэрозоля или парентеральное введение иммуногло-

булина с титром противогерпетических антител 1:512–1:1024, позволивших уменьшить частоту возникновения РГС в 2,6 и 8 раз соответственно.

Под руководством Э.М. Мельниченко было продолжено изучение данной темы его учениками, результаты исследований которых были представлены в пяти кандидатских диссертациях.

Целью работы В.П. Михайловской (1990 г.) явилась разработка методов лечения детей, больных ОГС, относящихся к группе «риска» возможного перехода заболевания в хроническую форму, направленных на предупреждение возникновения РГС.

Изучена клиническая картина у 214 больных детей ОГС, принадлежащих к группе «риска» в отношении возможного перехода ОГС в рецидивирующий герпетический стоматит в возрасте от 6 мес до 4 лет.

С помощью специальных лабораторных исследований подтверждена этиологическая роль ВПГ.

В.П. Михайловской выявлены некоторые особенности клинического течения заболевания у этих детей. Установлено, что в данной группе детей, больных ОГС, легкая форма заболевания не диагностируется, а в подавляющем большинстве случаев (в 93%) встречается среднетяжелая форма и у 7% детей — тяжелая форма заболевания.

Изучена роль вирусемии в патогенезе ОГС и доказана связь с общими проявлениями заболевания (повышением температуры тела, недомоганием, вялостью, тошнотой, головной болью).

Выявлено иммунодефицитное состояние больных ОГС.

Кроме того, были предложены 4 схемы противорецидивного лечения для ранней профилактики РГС наряду с общим и местным лечением, включающие использование специфического иммуноглобулина человека с титрами антител 1:512, иммуномодулятора декарис, противовирусного препарата бонафтон (перорально), противовирусного препарата аллизарин (перорально).

В результате проведенного лечения у 136 детей с ОГС прослеживались признаки клинического улучшения заболевания, и предложенные схемы позволили сократить сроки лечения в среднем на 2,3 дня и предупредить развитие рецидивов заболевания в 3,5–7 раз (1994 г.).

Целью работы Е.М. Карякиной явилась разработка эффективного метода лечения РГС у детей с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения.

В результате проведенных экспериментальных исследований впервые автором установлены наиболее оптимальные параметры оптического излучения с ПМ=100 мВт/см<sup>2</sup>, при котором наблюдается выраженная стимуляция биологических процессов в клетке.

Определена оптимальная стимулирующая экспозиция облучения от 1 до 4 мин при ПМ=100 мВт/см<sup>2</sup>, при которой достигается повышение синтеза АТФ в клетках на 20–40% и стимуляция жизненно важных процессов в клетке.

Проведенные клинические исследования у 232 детей, больных РГС, в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения позволили разработать метод лазерной терапии РГС, заключающийся в воздействии на 2–5 точек слизистой оболочки с экспозицией 1 мин на 1 точку с ПМ=100 мВт/см<sup>2</sup> при 7–10 сеансах и достичь противорецидивного эффекта в 70% случаев.

Положительные результаты при лазеротерапии составили 91%, а при химиотерапевтическом лечении – 27%.

Целью работы Е.А. Кармальковой (1991 г.) явилась разработка метода лечения детей, больных ОГС, группы «риска» излучением гелий-неонового лазера, направленного на предупреждение перехода ОГС в хроническую форму.

Изучена клиническая картина у больных ОГС детей, принадлежащих к группе «риска» в отношении перехода ОГС в РГС.

Проведенное в динамике обследование детей позволило выявить некоторые особенности клинического течения заболевания у детей с возможным переходом ОГС в РГС.

Изучены отдельные звенья гуморального и местного иммунитета и отмечено снижение с высокой степенью достоверности содержания IgA и Sc-IgA в слюне и иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Изучен аллергический компонент патогенеза ОГС с помощью показателя повреждения нейтрофилов (ППН) и установлено, что у детей с ОГС существует высокий уровень сенсибилизации организма к ВПГ на протяжении всего заболевания.

Предложен безмедикаментозный способ терапии ОГС у детей группы «риска»

излучением гелий-неонового лазера, обладающий профилактическим действием и снижающий в 6,6–9,1 раза число случаев рецидивов герпетической инфекции с проявлениями в полости рта.

Целью работы Т.Г. Белой было изучение проявлений герпетической инфекции в полости рта новорожденных детей.

Изучена клиническая картина ГС у 173 новорожденных детей (в возрасте от 2 до 43 сут).

Проведенное в динамике обследование детей позволило впервые изучить особенности клинического течения ГС у недоношенных и новорожденных, родившихся в срок, но ослабленных обшесоматической патологией.

Герпетическая природа заболевания в 88% случаев подтверждена результатами проведенных лабораторных методов исследования (иммунофлюоресцентного и вирусологических).

Анализ результатов специальной диагностики стоматита позволил прийти к заключению, что иммунофлюоресцентный метод достаточно информативен, менее трудоемок и более доступен в практическом здравоохранении для быстрой диагностики герпетической инфекции.

Проведенные исследования позволили определить возможные пути инфицирования новорожденного ВПГ и заключить, что ГС у новорожденного может быть следствием как врожденной, так и приобретенной инфекции. При изучении факторов гуморального иммунитета в сыворотке крови у новорожденных детей с ГС выявлено снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов. Кроме того, выявлен высокий титр противогерпетических антител в сыворотке крови больных детей, что свидетельствует о материнской природе антител к ВПГ, на что указывают одинаковые титры этих антител у матерей и их детей.

Разработанное комплексное этиологическое и патогенетическое общее и местное лечение, включающее и препарат «Чигаин» в качестве стимулятора местного иммунитета СОПР при терапии ГС у новорожденных детей, является эффективным, позволяющим сократить сроки лечения в среднем на 1,5 дня.

Цель исследования Т.В. Попруженко (1993 г.) – изучение условий и причин возникновения, патогномотичных признаков и возможностей эффектив-

ного лечения стоматитов у детей, больных острым лимфолейкозом (ОЛЛ).

Изучены характер и частота стоматитов у детей, больных ОЛЛ, оценена роль гематологического и стоматологического статуса, химиотерапии ОЛЛ, микрофлоры и вирусов в развитии стоматитов при ОЛЛ, а также проведено этиотропное лечение стоматитов.

С помощью вирусологических и иммунофлюоресцентных методов исследования доказана вирусная природа некротического стоматита у больных ОЛЛ в условиях иммунодефицита на фоне лейкопении.

В 98% случаев некротических поражений СОПР у этих детей обнаружен ВПГ, что послужило аргументом в пользу герпетической природы некротического стоматита.

Выявлены и описаны особенности течения герпетического стоматита у детей в условиях иммунодефицита и положительная корреляция между частотой развития лейкопении и поражений СОПР.

Разработаны схемы лечения герпетического стоматита у детей, больных ОЛЛ.

В дифференциальной диагностике стоматитов у детей, больных ОЛЛ, большую помощь оказывает эффект этиотропной терапии.

В 100% случаев герпетического стоматита при назначении ацикловира (внутри) наблюдался переход в стадию эпителизации в течение 2–3 дней.

Эффективность ацикловира в 5 раз выше эффективности других противовирусных препаратов при лечении тяжелых форм герпетического стоматита у детей, больных ОЛЛ.

Таким образом, Э.М.Мельниченко и его учениками доказана этиологическая роль ВПГ в развитии стоматитов у детей, изучены отдельные звенья патогенеза герпетической инфекции, описаны клинические проявления герпетической инфекции в полости рта у новорожденных и детей грудного возраста, у детей, больных ОЛЛ, и возможного перехода в хроническую форму ОГС у детей группы «риска».

Предложены методы лабораторной диагностики герпетической инфекции и прогнозирования ее рецидивов.

Разработаны методы комплексного лечения ОГС и схемы противорецидивного лечения.