

О.В. Хміль

### **Гострий герпетичний стоматит у дітей**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

З кожним роком зростає захворюваність дітей гострим (первинним) герпетичним стоматитом (ГГС). Він є лідером серед інфекційних захворювань дитячого віку і займає перше місце серед усіх уражень СОПР.

Встановлено, що інфікованість дітей вірусом простого герпесу першого типу (ВПГ-1) у віці від 6 місяців до 5 років складає 60%, а до 15 років – 90%. Висока захворюваність на ГГС серед дітей віком від 5-6 місяців до 3 років пояснюється тим, що на цей час вони вже повністю втратили материнські антитіла, а зрілі системи специфічного захисту в їх організмі ще не встигли сформуватися. За літературними даними ГГС становить 80% випадків стоматитів у дітей.

Відомо, що герпетична інфекція входить до групи інфекційних захворювань, викликаних вірусами сімейства *Herpesvirinae*. До цього сімейства належать три підродини: *Alpha-herpesvirinae*, *Beta-herpesvirinae*, *Gamma-herpesvirinae*. До альфа-герпесвірусів відносяться: віруси простого герпесу, які за антигеною структурою поділяються на два типи - ВПГ-1, ВПГ-2 (HSV-1, HSV-2) (їх геноми на 50% гомологічні); вірус сумнівного сказу і вірус вітряної віспи-оперізувального герпесу - ВВВ-ОГ або вірус Варіцелла-Зостер (VZV або HHV-3). ВПГ-1 частіше обумовлює ураження респіраторних органів, а ВПГ-2 - розвиток генітального герпесу і гене-ралізованої інфекції у новонароджених. Всі вони характеризуються коротким циклом репродукції у клітинних культурах, а також здатністю спричиняти значний цитопатичний ефект і у більшості випадків стають причиною шкірно-слизових форм хвороби, а також уражень верхніх дихальних шляхів.

ГГС контагіозне захворювання, що протікає з явищами загальної інтоксикації організму та місцевими ураженнями всіх слизових оболонок (СО) та шкіри, але найчастіше уражеться саме слизова оболонка порожнини рота (СОПР). Джерелом зараження є люди, інфіковані ВПГ, незалежно від того, протікає у них інфекція

безсимптомно або маніфестно. Залежно від локалізації ураження в інфікованій людині вірус виявляють у секретах носоглоткового слизу, слізній рідині, у вмісті везикул, ерозій тощо. Під час вірусемії ВПГ циркулюють в крові та виділяються із сечею. Зараження сприйнятливої людини відбувається при безпосередньому контакті з джерелом інфекції або опосередковано - через контамінований вірусом посуд, рушники, зубні щітки, іграшки тощо. Крім того, інфекція може передаватися вертикально - від матері до плоду. Відомо, що майже у кожній дитині ГГС переходить у хронічну форму.

Віруси ВПГ мають лінійну дволанцюгову ДНК, упаковану в капсид, який містить 162 капсомери. Діаметр капсиду становить 100-110нм, а діаметр зрілої вірусної частки - від 120 до 320нм. Різні представники ГВ мають ряд загальних особливостей будови віріонів. Для них характерна сферична форма і наявність 4 структурних компонентів: серцевини, капсиду, внутрішньої оболонки (tegument) і зовнішньої оболонки (envelope). Вірусна ДНК складається з 80 генів, які поділяються на підгрупи:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Експресія цих груп генів і відповідно синтез кодованих ними білків, схильні до каскадної регуляції. До складу віріонів входять 30-35 глікопротеїнів, 7 з яких (gB,gC,gD,gE,gF,gG,gX) знаходяться на поверх-ні і викликають утворення віруснейтралізуючих антитіл. Глікопротеїни вірусу відповідальні за прикріплення й проникнення вірусної частки у середину клітини, а також за індукцію і утворення віруснейтралізуючих антитіл. Вони експресуються в інфікованих вірусом клітинах (в тому числі і у клітинах імунної системи), призводячи до зміни їх фенотипічних властивостей, тобто до їх трансформації. ВПГ характеризуються коротким циклом реплікації, здатністю до ефективного руйнування інфікованих клітин і до подальшого розвитку латентної інфекції у сенсорних гангліях.

В усіх випадках вірусна інфекція починається з адсорбції вірусних часток і проникнення вірусу до клітини. Воротьми інфекції є шкіра або СО. Після інфікування починається реплікація вірусу у клітинах епідермісу шкіри та в епітелії СО. Незалежно від наявності місцевих клінічних проявів захворювання, реплікація вірусу відбувається в об'ємі, достатньому для потрапляння вірусу в

чутливі або вегетативні нервові закінчення. Вважається, що віруси чи їх нуклеокапсиди розповсюджуються по аксонах до тіла нервової клітини у ганглії. Під час першої фази інфекційного процесу розмноження вірусів відбувається у нервових гангліях та навколишніх тканинах. Потім по еферентним шляхам, презентованим периферичними чутливими нервовими закінченнями, активний вірус мігрує, призводячи до дисемінованої шкірної інфекції. Час, необхідний для поширення інфекції від вхідних воріт до нервових вузлів, невідомий.

У резистентності організму до хвороб в усіх його захисних реакціях відіграють важливу роль як специфічні, так і неспецифічні фактори імунітету. Дослідження імунологічних захисних механізмів при ГГС виявили порушення захисних бар'єрів організму, які відображають ступінь тяжкості захворювання та особливості його перебігу. Середньотяжка і тяжка форми стоматиту призводять до різкого пригнічення природного імунітету, який відновлювався лише через 10-16 днів після клінічного одужання дитини.

Найбільша розповсюдженість ГГС серед дітей до 3 років пов'язана саме у цей період з високою проникністю гістогематичних бар'єрів, низьким рівнем реакцій клітинного і особливо гуморального імунітету, а також обумовлена віковими морфологічними особливостями будови СОПР, за рахунок тонкого епітеліального шару з невисоким рівнем глікогену та нуклеїнових кислот, зі слабкою диференціацією базальної мембрани, волокнистих структур сполучної тканини (її посилена васкуляризація, високий вміст тучних клітин з низькою функціональною активністю).

Інкубаційний період триває від 2 до 12 днів (частіше 3-4 дні). Первинна інфекція частіше протікає субклінічно (первиннолатентна форма). Одразу після потрапляння вірусу в організм дитини відбувається його розмноження у клітинах епітелію та найближчих лімфатичних утвореннях, тому появі елементів ураження в порожнині рота передують лімфаденіт різного ступеня вираженості. У процес, зазвичай, втягуються підщелепні лімфатичні вузли, виникає шийний лімфаденіт, який потім супроводжує весь перебіг хвороби. В цей період спостерігається первинна вірусемія. Проходячи через капілярний бар'єр шляхом діapedезу, ВПГ

осідають у печінці, селезінці та інших паренхіматозних органах і вже там швидко розмножуються. Вторинна вірусемія відповідає продромальному періодові хвороби та першим дням її розпалу, вона характеризується циркуляцією у крові великої кількості вірусів.

Період розпалу хвороби складається з двох фаз – катаральної фази та фази висипання елементів ураження. У цей період з'являються симптоми ураження СОПР та шкіри. У катаральній фазі відбувається генералізоване ураження тканин епітелію СО і шкіри та розмноження в них ВПГ. Чим інтенсивніше внутрішньоклітинне розмноження ВПГ, тим більш виражена вірусемія і тим важче перебіг хвороби, значно триваліші та яскравіші прояви катарального запалення СО. У дітей виникає інтенсивна гіперемія всіх СО (порожнини рота, верхніх дихальних шляхів, очей тощо), розвивається гострий катаральний гінгівіт, а через 1-2 доби в порожнині рота, на червоній каймі губ та шкірі з'являються типові елементи ураження. У хворих також спостерігаються порушення з боку імунної системи за рахунок пригнічення специфічних і неспецифічних факторів імунітету. Велике значення в патогенезі захворювання мають лімфатичні вузли, а також елементи РЕС. Появі елементів ураження на СОПР завжди передують лімфаденіт різного ступеня тяжкості. Досить часто на такому фоні відбувається приєднання вторинної інфекції.

ГГС, як і багато інших інфекційних захворювань, протікає в легкій, середньотяжкій і тяжкій формах. Захворювання має п'ять періодів: інкубаційний, продромальний, період розпалу хвороби (період висипань), період згасання та клінічного одужання. Тяжкість ГГС оцінюють за ступенем вираженості проявів інтоксикації, за кількістю і характером уражень СО. Діти, які хворіли на ГГС, стають безсимптомними носіями вірусу або все життя страждають на рецидивуючий герпетичний стоматит.

При легкій формі ГГС хвороба триває від 4 до 7 діб і характеризується відсутністю симптомів інтоксикації. Температура тіла підвищується до 37°C-38°C. Продромальний період практично відсутній, загальний стан дитини цілком задовільний, іноді виявляються незначні катаральні явища на СО порожнини рота

і носа, верхніх дихальних шляхів. У більшості випадків на тлі гіперемії СОПР з'являються поодинокі або згруповані пухирці, кількість яких не перевищує п'яти (3-5). Стадія утворення пухирців зазвичай не помітна для батьків і лікарів тому, що пухирці швидко лопаються і одразу перетворюються на ерозії та афти. Висипання одноразові, нові елементи ураження на СОПР більше не з'являються. Розвивається гострий катаральний гінгівіт. Під час огляду порожнини рота спостерігається гіперемія і незначний набряк СОПР, ясенного краю, іноді помітні окремі ерозії з нерівними краями, діаметром 1-5 мм, які потім перетворюються на афти, вкриті білим фібринозним нальотом. Афти мають округлу або овальну форму з рівними краями і гладким дном із червоною облямівкою навколо (застійна запальна гіперемія). Тривалість періоду розпалу хвороби складає 4-5 діб. Період згасання не тривалий. Через 1-2 доби афти починають епітелізуватися, стають менш болючими, краї та центр їх розмиваються. Після повної епітелізації протягом іще 2-3 діб зберігаються явища гострого катарального гінгівіту, особливо у ділянці нижніх і верхніх фронтальних зубів.

У дітей з легкою формою захворювання, як правило, відсутні зміни у периферичній крові, лише іноді на прикінці хвороби може з'являтися незначний відносний лімфоцитоз. У період розпалу хвороби в слині з'являється інтерферон у концентрації 8-12 од/мл, добре виражені захисні механізми слини (рН  $7,4 \pm 0,04$ ), що відповідає оптимальним показникам. Зниження рівня лізоциму в слині не відбувається. Природний імунітет при цій формі стоматиту практично не страждає, тобто при легкій формі ГГС клінічне одужання означає повне відновлення порушених захисних сил організму.

При середнетяжкій і тяжкій формах ГГС температура тіла дитини підвищується від  $38^{\circ}\text{C}$  до  $41^{\circ}\text{C}$ , спостерігаються загальне нездужання, слабкість, головний біль, висипання на шкірі та слизових оболонках, блідість шкірних покривів, нудота, блювота, збільшення піднижньощелепних та шийних лімфатичних вузлів. Інтوکсикація виражена вже у продромальному періоді. У хворих спостерігаються апатія, адинамія, артралгія, головний біль, шкірно-м'язові гіперестезії та інші ознаки хвороби. Нерідко виникають симптоми ураження

серцево-судинної системи. Потім приєднуються катаральні явища: уражаються СО порожнини рота і носа, з'являються ларингіт, нежить, кон'юктивіт, виникають симптоми гострого катарального гінгівіту. Через 1-2 доби в порожнині рота починають з'являтися перші елементи ураження, іноді їх кількість сягає від 6-7 до 15 (середньотяжка форма). У порожнині рота висипання зливаються, утворюючи великі ділянки некрозу СОПР, вони часто рецидивують і тому в тяжкохворій дитини у період розпалу хвороби їх може налічуватися близько декількох десятків навіть сотен (тяжка форма). Уражаються не тільки губи, щоки, язик, м'яке і тверде піднебіння, але й ясенних край і дно ротової порожнини. Гострий катаральний гінгівіт у таких випадках швидко переходить у виразково-некротичний. Виникає різкий гнилісний запах із рота, посилюється слиновиділення; у слині виявляють домішки крові. Іноді виникають сильні носові кровотечі, а у секретах із носоглотки та гортані виявляються елементи крові. Висипання у вигляді типових герпетичних пухирців також з'являються на шкірі навколоротової ділянки, на пальцях рук, повіках, щоках, вухах. Пухирці лопаються, на їх місці утворюються болючі ерозії, вкриті кірками.

У такому стані діти потребують активного лікування не тільки у стоматолога, а і у педіатра. Тому у важких випадках доцільна госпіталізація хворих до дитячої або інфекційної лікарні. Тривалість періоду згасання хвороби до 2-3 тижнів і залежить від своєчасності та оптимально підбраного лікування, а також від наявності в анамнезі дитини низки важких супутніх захворювань.

В крові дітей з важкою формою стоматиту виявляють лейкопенію зі зсувом лейкоцитарної формули праворуч, відносною еозинофілією. Іноді молоді форми нейтрофілів практично повністю відсутні, в них виражена токсигенна зернистість, а в периферичній крові зустрічаються поодинокі плазматичні клітини. У слині кисле середовище (рН  $6,55 \pm 0,2$ ), яке потім може змінюватись на лужне (рН 8,1-8,4), інтерферон відсутній, вміст лізоциму різко знижений. Зазвичай в період реконвалесценції у хворих виявляють протигерпетичні комплементзв'язуючі антитіла. Незважаючи на клінічне одужання, в період реконвалесценції у тяжкохворій дитини залишаються глибокі зміни гомеостазу.

Діагноз ГГС встановлюють на підставі анамнестичних та епідеміоло-гічних даних, характерних клінічних симптомів, а також даних цитоморфо-логічних досліджень. Усім дітям, що знаходилися під спостереженням, проводять комплекс клініко-лабораторних та інструментальних досліджень (клінічний аналіз крові, імунологічні дослідження тощо).

Цитологічно клінічний діагноз підтверджується наявністю в мазках-відбитках характерних для герпетичної інфекції епітеліальних клітин з еозинофільними внутрішньоядерними включеннями, а також присутністю гігантських багатоядерних клітин. Також вивчають стан місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота: вміст лізоциму, рівень імуно-глобулінів, зокрема, секреторного імуноглобуліну А (SigA) в змішаній слині. Для найбільш достовірного підтвердження діагнозу зараз використовують метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Цей метод дозволяє виявляти послідовність нуклеїнових кислот вірусу в будь-якому біологічному матеріалі.

Диференційну діагностику ГГС слід проводити з медикаментозним стоматитом, багатформною ексудативною еритемою, хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом та рецидивуючим герпетичним стоматитом а також зі стоматитами при інших інфекційних хворобах.

Лікування залежить від віку дитини, патогенезу, тяжкості клінічного перебігу, періоду розвитку хвороби, наявності супутніх хвороб. Необхідні дотримання постільного режиму та ізоляція дитини. Основними принципами лікування дітей з ГГС є: індивідуальний та диференційний підхід до вибору найбільш раціональної схеми лікування з урахуванням клінічних проявів, періода розвитку та ступеня тяжкості хвороби, а також від стану імунної системи і загального стану здоров'я пацієнта; своєчасний перехід від етіотропної до патогенетичної терапії; дотримання послідовності застосування всіх компонентів обраної терапевтичної схеми; постійний контроль за ефективністю проведеного лікування.

На ранніх стадіях розвитку ГГС (у продромальному і у періоді розпалу хвороби) ефективно застосування противірусних препаратів, які блокують вірусну полімеразу та утворення вірусспецифічних білків (ацикловір або його аналоги), а

також імунокорегуючих засобів - індукторів інтерферону (епіген, полудан, циклоферон, інозин, гроприносин, ізоприносин, кагоцел, аміксин тощо) з подвійною або потрійною дією: протівірусною, анти-бактеріальною, імуномоделюючою.

Комплексна терапія ГГС включає як і загальне, так і місцеве лікування. До комплексу загального лікування входять: неподразнюча слизову оболонку порожнини рота їжа, велика кількість питва; проти-запальна, жарознижуюча, знеболююча, гіпосенсибілізуюча, протівірусна, імунокорегуюча терапія. Основною функцією патогенетичної терапії є нормалізація стану імунної системи організму, в тому числі і активація системи інтерферонового захисту. Місцева ж терапія спрямована на зняття або послаблення симптомів хвороби в порожнині рота, попередження повторних висипань та приєднання вторинної інфекції, прискорення епітелізації первинних елементів ураження.

Тяжкі форми ГГС потребують комплексного стаціонарного лікування.

У разі легкої форми з перших днів хвороби слід проводити місцеве лікування. При локалізованих ураженнях шкіри і СО у продромальний період, а також у період розпалу хвороби призначають наступне місцеве лікування: знеболення перед їжею - 5-10% олійні розчини анестезину, лідохлор-гель, топік-анестетики; обробка порожнини рота після кожного прийому їжі 2% розчином мірамістину або 2% розчином гексоралу; обробка протеолітичними ферментами (трипсин, хімотрипсин); капають в ніс або під язик після попередньої гігієнічної та антисептичної обробки СОПР розчини реоферону, інтерферону або лаферону 3-4 рази на добу по 3-4 краплі кожні 4 години; імудон або лікопід призначають по 1 пігулці 3 рази на добу протягом 10 діб. Безпосередньо на СО носа і ротової порожнини наносять протівірусні мазі (0,5% флореналеву, 2-5% теброфенову, 0,25-0,5% рідоксолову, 1-5% хелепінову, 2% алпізарінову, 5% лінемент циклоферона).

Під час періоду згасання хвороби використовують засоби, що стимулюють регенераторно-репаративні процеси (солкосерил-дентальну адгезивну пасту, флорензим, вінелін, олію шипшини, обліпіхи, каротолін). Також продовжують



прийом імудона чи лікопіда. В цей період проти-вірусні препарати, та індуктори інтерферонів скасовують або скорочують їх застосування. Провідне значення у цей період хвороби слід надавати слабким антисептиками, кератопластичним засобам, рослинним адаптогенам таким, як препарати ехінацеї пурпурової, родіоли рожевої, елеутерокока, женшеня тощо.

Профілактика передбачає виявлення осіб з рецидивуючим герпетичним стоматитом серед обслуговуючого персоналу в дитячих закладах та батьків, своєчасну ізоляцію хворих. Всім дітям, які перебували в контакті з ними, профілактично обробляють слизову оболонку порожнини носа і рота противірусними мазями або закачують у ніс розчин лейкоцитарного інтерферону чи лаферону, призначають вітаміни.

### **Список літератури**

1. Борисенко А.В. Терапевтична стоматологія. Захворювання слизової оболонки порожнини рота, Т. 4. / Борисенко А.В. - К. : Медицина, 2010. – 639 с.
2. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. - М.: Медиа, 2005. – 356 с.
3. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Под ред. Е.В. Боровского, А.Л. Машкиллейсона. – М.: МЕДпресс, 2001.- 320 с.
4. Исаков В.А. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей / В.А. Исаков, В.В. Борисов, Д.В. Исаков. - СПб.: Изд-во «Лань», 1999. - 192 с.
5. Исаков В. А. Линимент циклоферона в стоматологии: Методические рекомендации / В. А. Исаков, А. М. Ковалевский. - СПб.: ООО «Тактик-Студио», 2003. - 23 с.
6. Марданлы С.Г. Герпетическая инфекция (простой герпес). Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. – Электрогорск: ЗАО «ЭКОлаб», 2007. - 53 с.
7. Персин Л.С. Стоматология детского возраста/Л.С. Персин, В.М. Елизарова, С.В. Дьякова. - М.: Медицина, 2003. – 640 с.

8. Попов В.Ф. Лекарственные формы интерферонов / В.Ф. Попов. - М.: Триада-Х, 2002. - 136 с.
9. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / [В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л. К. Мошетова и др.]. - СПб., 2004. -167с.
10. Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний / Метод. рекоменд. – Минск: Изд-во БГМУ, 2009. - 84 с.
11. Этиопатогенез, лабораторная диагностика и терапия герпесвирусных инфекций / [А.Г. Рахманова, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов и др.]. - СПб., 2003. - 47 с.
12. Cernik C. The treatment of herpes simplex infections: An evidence-based review / C. Cernik, K. Gallina, R. Brodell // Arch. Intern. Med. - 2008. - V. 168, №11. - P. 1137-1144.
13. Jones C.A. Management of herpes simplex virus infections / C.A. Jones, D.K. Isaacs // Current Paediatrics. - 2004. - V. 14, №2. - P. 131-136.
14. Koeiie D.M. Vaccines for herpes simplex virus infections /D.M. Koelle //Curr. Opin. Investig. Drugs. -2006. - V.7, №2. - P. 136-1341.
15. Wildy P. Portraits of viruses.Herpes virus / P. Wildy // Intervirology. - 1996. - V. 25, № 3 - P.117 - 140.

**УДК 616.31 - 002.2 - 053.5: 616.98**

**Хміль О.В.**

### **Гострий герпетичний стоматит**

**Резюме.** У лекції наведені сучасні дані про етіологію, епідеміологію, патогенез, клінічну симптоматику, діагностику та лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей.

**Ключові слова:** герпетична інфекція, патогенез, діагностика, лікування.

**УДК 616.31 - 002.2 - 053.5: 616.98**

**Хміль О.В.**

### **Острый герпетический стоматит**

**Резюме.** В лекции изложены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинической симптоматике, диагностике и лечении острого герпетического стоматита у детей.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, патогенез, диагностика, лечение.

**UDC 616.31 - 002.2 - 053.5: 616.98**

**Khmil E.**

**Stomatitis acute herpetica**

**Summary.** The lecture describes the modern data on the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment of acute herpetic stomatitis in children.

**Keywords:** herpes infection, pathogenesis, diagnosis, treatment.