

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»

**ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ I ТИПА:
ЕЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В ПОЛОСТИ РТА,
ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебное пособие для врачей стоматологов,
педиатров, семейных врачей

Полтава 2008

В учебном пособии изложены современные данные о проявлении герпетической инфекции в полости рта у детей и взрослых, клинике и лечении этого заболевания.

Представлены особенности анатомо-функционального строения слизистой оболочки у детей и значение этого фактора в развитии патологии, краткие сведения об иммунной системе и ее реакции на инфицирование вирусом простого герпеса.

Подробно рассмотрены вопросы проявления герпетической инфекции в полости рта, дан перечень средств для выбора альтернативных методов лечения.

Пособие предназначено для врачей стоматологов, семейных врачей, педиатров, врачей-интернов и врачей других специальностей.

Впервые в клинике хронических герпетических стоматитов выделена форма поражения слизистой полости рта, вызванная персистирующим вирусом простого герпеса после длительных стоматологических манипуляций, названная нами «синдромом напряжения» – «syndrome of tension».

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»
36024 г. Полтава ул. Шевченко, 23
Кафедра последипломного образования врачей стоматологов

Авторы:

Павленко Л.Г.
Скрипников П.Н.
Скрипникова Т.П.
Хмиль Т.А.
Кайдашев И.П.
Сенчакович Ю.В.
Бабанина С.М.

Рецензенты:

Крючко Т.А.
Каськова Л.Ф.

Методическое пособие утверждено на заседании ЦМК
ВГУЗУ «УМСА», протокол №7 от 17.04.2008 г.

Ответственный за подготовку и издание пособия:
первый проректор ВГУЗУ «УМСА» профессор Бобырев В.Н.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	6
Глава 1. Анатомо-функциональные особенности строения слизистой оболочки полости рта	8
1.1. Краткая характеристика зрелой слизистой оболочки	8
1.2. Возрастные особенности развития слизистой оболочки полости рта	15
1.3. Иммунная защита слизистой полости рта. Отдельные этапы иммунной защиты	20
Глава 2. Вирус простого герпеса	35
2.1. Краткие данные о его роли в развитии патологии слизистой оболочки полости рта	35
Глава 3. Клиника, диагностика острого герпетического стоматита	41
3.1. Диагностические методы исследования герпетической инфекции	45
3.2. Клинические проявления герпетической инфекции I типа в полости рта	50
Глава 4. Хронический рецидивирующий герпетический стоматит	56
4.1. Клиника, диагностика, прогнозирование обострений хронического герпетического стоматита	56
4.2. Клиника простого лабиального герпеса (herpes labialis)	61
4.3. «Синдром напряжения» (syndrome of tension), как проявление хронической герпетической инфекции в стоматологии, особенности клиники, профилактика	62
Глава 5. Лечение герпетической инфекции полости рта	65
5.1. Лечение острых форм герпетической инфекции	65
5.2. Лечение хронических форм герпетической инфекции	71
5.3. Схема профилактики и лечения простого герпеса (herpes labialis)	72
5.4. Схема профилактики и лечения «синдрома напряжения» ...	73
Глава 6. Препараты выбора при лечении герпетической инфекции. Профилактика	74
6.1. Основные противовирусные препараты в лечении герпетической инфекции	74
6.2. Пребиотики и пробиотики в комплексном лечении герпетической инфекции I типа	80
6.3. Профилактика проявлений герпетической инфекции в полости рта	82
Литература	84
Приложение	87

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген

АТ – антитело

ВПГ (HSV) – вирус простого герпеса

МКБ – Международная классификация болезней

ОГС – острый герпетический стоматит

Р-р – раствор

УФ – ультрафиолетовое облучение

ХРГС – хронический рецидивирующий герпетический стоматит

ЦМВ – цитомегаловирус

ПРЕДИСЛОВИЕ

Патология слизистой оболочки полости рта тесно связана с заболеваниями органов и систем организма ребенка и может быть как самостоятельным заболеванием, так и симптоматическим.

Среди этих состояний особое место занимают инфекционные заболевания, вызванные вирусом простого герпеса. По данным ВОЗ свыше 90% людей земного шара инфицированы вирусом простого герпеса (ВПГ).

Поражение детей ВПГ в возрасте от 6 месяцев до 5 лет составляет около 60%. С каждым годом увеличивается частота заболеваний детей первичным герпесом, что представляет собой серьезную, плохо контролируемую медико-социальную проблему.

Вместе с тем, группа заболеваний слизистой оболочки полости рта, вызванных герпетической инфекцией I типа, представляет собой сложную проблему для диагностики и, особенно, лечения.

По международной классификации болезней и проблем (МКБ-10, Женева, 1995 г.) это заболевание регистрируется как «острый герпетический стоматит» (ОГС), при этом ОГС быстро переходит в хроническую форму с периодическими рецидивами, различными по клиническим проявлениям.

Своевременное и квалифицированное оказание необходимой помощи ребенку предупреждает осложнения и способствует быстрому выздоровлению. К сожалению, многие врачи стоматологи и педиатры до настоящего времени недостаточно хорошо знают данную патологию и диагностируют ее как «острый афтозный стоматит». Это приводит к ошибкам в лечении и очень часто к тяжелым осложнениям, что объясняется неполным освещением проблемы даже в учебной литературе.

Кроме того, при рассмотрении этиологии, патогенеза стоматита не учитывается строение слизистой оболочки полости рта человека, ее иммунный статус, особенно в возрастном аспекте, а это значительно влияет на развитие патологии слизистой оболочки.

В связи с этим в пособии представлены краткие современные сведения о строении слизистой оболочки, ее иммунной защите.

Отдельным разделом изложены особенности проявления хронических форм герпетической инфекции после длительных стоматологических манипуляций, предложены формы прогнозирования и профилактики.

Настоящее пособие рассчитано на врачей стоматологов, педиатров, семейных врачей и врачей других специальностей. Издание будет полезно и врачам-интернам, курсантам циклов последипломного усовершенствования.

ГЛАВА 1. АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Анатомо-функциональное строение слизистой оболочки полости рта во многом определяет клинику патологических состояний и дает возможность коррекции лечения.

Долгое время считалось, что слизистая оболочка полости рта у детей повторяет ее структуру у взрослых.

Однако проведенные в 80-х годах прошлого века исследования под руководством профессора Виноградовой Т.Ф. показали, что строение слизистой оболочки полости рта у детей имеет особенности. Они оказывают значительное влияние на развитие патологии, так как для слизистой оболочки детей характерна своя этапность в созревании. Ее незрелость, иммунодефицит или врожденные заболевания определяют вид патологии и тяжесть проявления в полости рта.

В связи с этим, вопросы клиники, диагностики, лечения и профилактики заболеваний слизистой оболочки полости рта должны рассматриваться в зависимости от периода развития ребенка, в том числе, слизистой оболочки полости рта.

1.1. Краткая характеристика зрелой слизистой оболочки

В нормальной структуре различают 3 типа слизистой:

1. Покровная слизистая характеризуется отсутствием ороговения и наличием выраженного подслизистого слоя (слизистая губ, щек, переходных складок дна полости рта).

2. Жевательная – обнаруживает признаки ороговения и в большинстве своем прилежит непосредственно к надкостнице, либо подслизистый слой минимален (слизистая десен и твердого нёба,

тыльная поверхность языка).

3. Специализированный тип – содержит специализированные нервные элементы (концевой рецепторный аппарат).

В состав слизистой оболочки полости рта входят два слоя: эпителий и собственная пластинка.

Эпителий – многослойный плоский неороговевающий с участками ороговения в отделах, испытывающих повышенную нагрузку. Около 50% площади поверхности полости рта выстлано ороговевающим эпителием и 30% неороговевающим. Эпителий слизистой полости рта обладает очень высокой способностью к регенерации. В эпителии помимо собственно эпителиальных клеток постоянно обнаруживаются лейкоциты и три типа отростчатых клеток.

Ороговевающий эпителий покрывает поверхности жевательной оболочки. Он состоит из четырех слоев: базального, шиповатого, зернистого, рогового. Рис. 1 (см. приложение).

Базальный слой представлен клетками кубической или призматической формы, лежащими на базальной мембране. Они выполняют роль камбиальных элементов эпителия и имеют особенности: наличие в них фигур митоза. Эти клетки обеспечивают соединение эпителия и подлежащей соединительной ткани с соседними клетками – десмосомами, а с базальной мембраной – полудесмосомами.

Шиповатый слой состоит из нескольких слоев крупных клеток неправильной формы, связанных друг с другом десмосомами в области многочисленных отростков, «шипов», которые содержат пучки тонофиламентов. По мере приближения к зернистому слою клетки постепенно уплощаются.

Зернистый слой тонкий, образован несколькими слоями уплощенных клеток. В его цитоплазме выявляются гранулы двух типов. Первый тип – кератогиалиновые, крупные (0,5-1 мк). Гранулы образуют

матрикс рогового вещества. Второй тип представлен пластинчатыми, мелкими удлинёнными гранулами (кератиносомы). Они содержат ряд ферментов и липидов, которые выделяются в межклеточное пространство, обеспечивая барьерную функцию и водонепроницаемость эпителия.

Роговой слой является наиболее поверхностным. Он образован плоскими шестиугольными роговыми чешуйками, которые не содержат ядра. Чешуйки обладают высокой механической прочностью и устойчивостью к химическим веществам. Роговой слой в полости рта может содержать до 20 слоев роговых чешуек.

Неороговевающий эпителий значительно толще, чем пласт ороговевающего. Он представлен 3 слоями: базальный, шиповатый, поверхностный. Рис. 2 (см. приложение).

Базальный слой по строению и функции аналогичен ороговевающему слою.

Шиповатый слой имеет крупные полигональные клетки, которые уплощены к поверхности. В цитоплазме клеток накапливается кератогеалин, в виде гранул мелких размеров и округлой формы.

Поверхностный слой не резко отделен от шиповатого. В клетках поверхностного слоя происходит накопление гликогена. Клетки содержат ядра. Этим он отличается от рогового многослойного ороговевающего эпителия.

Барьерная функция эпителия слизистой оболочки полости рта выполняется за счет его значительной толщины, наличия многочисленных межклеточных связей, малопроницаемого, химически и механически устойчивого рогового слоя, постоянного его удаления с поверхностных слоев и быстрого обновления. Постоянное увлажнение слюной способствует поддержанию барьерных свойств эпителия. Эпителиоциты содержат кальпротектин – пептид. Он обладает мощным противомикробным действием, которое выявляется и в нейтрофильных

гранулоцитах. Особенно это проявляется в участках неороговевающего эпителия.

Период обновления эпителия в отдельных участках слизистой составляет 41-57 суток для десен, 10-12 – для твердого нёба, 25 – для щеки. Наименьший период обновления (4-10 суток) характерен для эпителия зубодесневого соединения.

Скорость пролиферации и дифференцирования эпителиальных клеток регулируется биологически активными веществами. Наиболее важными из них являются цитокины, которые присутствуют в слюне, интерлейкины (ИЛ), а также трансформирующий фактор роста – α (ТФР- α).

При изучении базальной мембраны на ультраструктурном уровне выявлен светлый мелкозернистый слой толщиной 45 нм, прилежащий к внешней клеточной мембране эпителиоцитов базального слоя (светлая пластинка), а также более глубоко лежащий слой толщиной около 50-60 нм, образованный мелкозернистым или фибриллярным материалом (плотная пластинка). Эпителиоциты прикреплены к базальной мембране полудесмосомами, от них вглубь светлой пластинки отходят тонкие якорные филаменты. В плотную пластинку вплетаются якорные фибриллы, имеющие вид петель, в которые продеты коллагеновые фибриллы подлежащей соединительной ткани.

Светлая пластинка (*Lamina basalis* или *Lamina rara*) образована гликопротеинами и протеогликанами (гепарин сульфат).

Плотная пластинка (*Lamina densa*) содержит коллаген IV типа и энтактин – сульфатированный гликопротеин, связывающийся с ламинином.

Базальной мембране соответствует совокупность светлой и темной пластинок в сочетании с подлежащими коллагеновыми волокнами (иногда описываемые как третья пластинка – ретикулярная (*Lamina reticularis*)).

Базальная мембрана выполняет ряд функций:

- дифференцировки и поляризации эпителия, поддержание его нормальной архитектоники;
- обеспечения прочной связи эпителия с подлежащей соединительной тканью. К ней прикрепляются с одной стороны базальные клетки эпителия, с другой – коллагеновые волокна соединительной ткани;
- выполняет роль молекулярного сита, осуществляющего избирательную фильтрацию питательных веществ.

Базальная мембрана может задерживать ряд молекул с высокой массой, например, комплексы антиген – антитело.

Лейкоциты постоянно обнаруживаются в эпителии. Наиболее часто в мазке присутствуют отдельные сегментоядерные нейтрофильные гранулоциты. Предполагают, что повышенное содержание нейтрофильных гранулоцитов в эпителии служит дополнительным защитным механизмом в участках, не защищенных роговым слоем. Кроме нейтрофилов в эпителии постоянно обнаруживаются отдельные лимфоциты. Большая часть их относится к Т-клеткам.

Отростчатые клетки эпителия отличаются от самого эпителия, но тесно связаны с ним функционально. К ним относится 3 типа клеток: меланоциты, клетки Лангерганса (внутриэпителиальные макрофаги), клетки Меркеля (осязательные эпителиоциты). Рис. 3 (см. приложение).

Меланоциты имеют нейтральное происхождение. Их тела лежат в базальном слое, а отростки проникают в шиповатый. Основная функция заключается в нейроэндокринной регуляции клеточного состава. Кроме того, они участвуют в защите слизистой оболочки от ультрафиолетового облучения и образуют меланин.

Клетки Лангерганса относятся к дендритным антигенпредставляющим клеткам. Они захватывают антигены, проникающие в эпителий слизистой оболочки, осуществляют их

процессинг и транспорт в лимфатические узлы, представляя лимфоцитам и вызывая развитие иммунной реакции. Клетки лежат в базальном или шиповатом слое, их отростки достигают зернистого слоя.

Плотность расположения клеток неодинакова в различных участках полости рта. В эпителии слизистой вентральной поверхности языка, мягкого неба, губы и щеки они составляют около 500 клеток на 1 мм² площади эпителия; твердого неба и десны – 200 клеток на 1 мм². У женщин их число больше, чем у мужчин, с возрастом число снижается. У курящих их значительно больше.

Клетки Меркеля связаны с афферентными нервными волокнами и осуществляют рецепторную функцию. Их тело лежит в базальном слое эпителия, а отростки связаны с эпителиоцитами базального и шиповатого слоя. По своей функции они относятся не только к механорецепторам, но и к элементам диффузной эндокринной системы.

Собственная пластинка слизистой оболочки полости рта подразделяется на два нечетко разграниченных слоя. Один из них сосочковый, вдающийся в эпителий и образованный рыхлой волокнистой соединительной тканью. Второй, и более глубокий, сетчатый, представлен плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью.

Граница эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки полости рта имеет на срезах волнообразный вид за счет чередования конических эпителиальных гребешков и соединительнотканых сосочков. Благодаря этому, увеличивается площадь поверхности, через которую осуществляется обмен веществ и обеспечивается прочная механическая связь тканей.

В состав соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки входят клетки и межклеточное вещество. Клетки представлены фибробластами и фиброцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками и лейкоцитами.

Плазматические клетки и лимфоциты содержатся в различных участках собственной пластинки.

Плазматические клетки являются конечным этапом дифференцирования β -лимфоцитов. Их функция заключается в выработке иммуноглобулинов и обеспечении тем самым гуморального иммунитета.

Лейкоциты выявляются в небольшом количестве, их число резко возрастает при воспалении.

Фибробласты обеспечивают выработку компонентов межклеточного вещества и располагаются между коллагеновыми волокнами.

Гистиоциты (макрофаги) выполняют ряд функций:

- поглощают и переваривают поврежденные и погибшие клетки и компоненты межклеточного вещества;

- участвуют в индукции иммунных реакций посредством переработки (процессинга) антигенов и представляющих их лимфоцитов, то есть, играют роль антигенпредставляющих клеток;

- регулируют деятельность клеток других типов, например, фибробластов.

Тучные клетки располагаются периваскулярно, регулируют проницаемость сосудов, поддерживая баланс жидкостей в тканях. Они также участвуют в развитии аллергических реакций вследствие наличия рецепторов к иммуноглобулинам класса E (IgE) на их внешней клеточной мембране. Ig связываются с поверхностью тучных клеток и взаимодействуют с аллергеном, обуславливая дегрануляцию тучных клеток с выделением содержащихся в них веществ.

Таковы общие краткие сведения о структуре зрелой слизистой оболочки полости рта. Отдельные же участки слизистой имеют свои отличительные черты, обусловленные анатомо-физиологическими особенностями.

1.2. Возрастные особенности развития слизистой оболочки полости рта

Возрастные особенности целесообразно определять с **внутриутробного развития**. Для этого периода характерны следующие особенности:

- слизистая оболочка выстлана двухслойным эпителием;
- базальная мембрана выражена нечетко;
- отмечается низкая степень дифференцировки частей слизистой оболочки;
- кератинизация сопровождается равномерным расходом гликогена;
- выявляется щелочная фосфатаза в зернистом слое, которая принимает участие в процессе кератинизации эпителия;
- соединительно-тканый слой в первые периоды эмбриогенеза мезенхимальный, он богат клеточными элементами;
- прослеживается гемопоэтическое направление в дифференцировке мезенхимы, при этом появляются кровяные клетки эритробластического типа;
- в поздней стадии внутриутробного развития и у новорожденных гемопоз в слизистой оболочке редуцируется.

В возрастном периоде **от 10 дней до 1 года** (период новорожденности и грудной) имеются следующие особенности строения слизистой:

- эпителий тонкий, определяются скопления жировых желез, скопления эпидермальных клеток (боннские узелки, железы серра), которые рассасываются к 6 месяцам;
- состоит из клеток шиповидного и базального слоя;

- поверхностный слой имеет плоские клетки без признаков ороговения;

- базальный слой представлен 3-4 рядами кубических клеток, в которых отмечается обилие митозов;

- базальная мембрана четко выражена, тонкая, нежная;

- эпителий десны и твердого неба отличается сходством;

- эпителий всех отделов содержит большое количество гликогена, РНК и кислых мукополисахаридов;

- язык покрыт многослойным плоским эпителием, нитевидные сосочки выражены незначительно и покрыты неороговевающим эпителием;

- клетки шиповатого слоя обнаруживают признаки паракератоза;

- для детского возраста характерно четкое деление эпителия на слои;

- в собственном слое находится рыхлая неоформленная соединительная ткань;

- подслизистый слой содержит фибробласты, небольшое количество гистиоцитов и лимфоцитов, плазматические и тучные клетки – молодые формы в небольшом количестве;

- к концу периода увеличивается объем эпителия, и появляются регионарные отличия в строении разных типов слизистой оболочки;

- исчезает гликоген;

- уплотняются волокнистые структуры базальной мембраны;

- уменьшается количество кровеносных сосудов и клеточных элементов.

Таким образом, у новорожденных отмечается непрочность и легкая ранимость слизистой, но с высокой репаративной способностью. В этот период основные заболевания могут быть как грибковые, так и вирусные.

В возрасте **1-3 года** (ранний детский период) имеются следующие

отличия:

- четко обозначаются морфологические региональные особенности;
- в специализированном и покрывном типе слизистой оболочки обнаруживаются участки истонченного эпителия, низкий уровень содержания гликогена и РНК;
- базальная мембрана тонкая, обладает повышенной проницаемостью;
- низкое дифференцирование соединительной ткани слизистой оболочки, наличие клеточных элементов в собственном слое расположенных периваскулярно, небольшое их количество;
- тучные клетки – молодые незрелой формы;
- уменьшается количество кровеносных сосудов;
- очень мало плазматических клеток и гистиоцитов;
- теряются иммунные свойства, приобретенные в антенатальный период;
- нарастают процессы кератинизации, падает уровень гликогена.

Эти особенности свидетельствуют о понижении морфологических особенностей слизистой оболочки этого периода, что обуславливают острое течение патологического процесса. Понижение морфологических реакций иммунитета, повышение проницаемости, обуславливает диффузное поражение и преимущественное развитие грибковых и вирусных инфекций.

В возрасте **4-7 лет** (первичный период), **8-12 лет** (вторичный период) имеется ряд отличий:

- происходит увеличение толщины эпителия;
- уплотняются мембраны и волокнистые структуры соединительной ткани;
- уменьшается содержание гликогена и тучных клеток, возрастает их активность;
- появляются гистиоцитарно-лимфоидные скопления, что

свидетельствует об иммунологических сдвигах в сторону увеличения продукции антител;

- возрастает значительно средовая сенсibilизация организма;

- уменьшается склонность к диффузным реакциям, увеличивается проницаемость сосудистых стенок;

- резко возрастает активность тучных клеток, обусловленных накоплением в их цитоплазме гепарина;

- гепарин действует как неспецифический фактор защиты, блокирует протеолитические и муколитические ферменты крови и тканей, нормализует патологическую проницаемость кровеносных капилляров, играет роль неспецифического и антитоксического факторов.

Таким образом, на фоне сенсibilизации организма, отмечается замедление иммунных механизмов, уменьшается склонность к диффузным реакциям, к появлению аллергических реакций немедленного типа. В этот период регистрируются хронические заболевания, в основе которых лежат аллергические реакции, создаются предпосылки к затяжному хроническому течению патологических процессов в полости рта.

В период **после 12 лет:**

- заканчивается созревание структур слизистой оболочки;

- происходят изменения под влиянием факторов гормональной регуляции;

- увеличивается количество гистоцитарно-лимфоидных скоплений;

- уменьшается число тучных клеток, но активность их увеличивается за счет накопления цитоплазматического высокосульфатированного гепарина;

- увеличивается количество лимфоцитов и плазматических клеток, специфических глобулинов.

Это обуславливает уменьшение склонности к диффузным

реакциям, но способствует возрастанию количества заболеваний аллергической природы.

После 12 лет слизистая оболочка полости рта окончательно созревает, приобретает все признаки структуры, характерной для зрелой слизистой оболочки.

Начиная с этого периода, поражения и изменения слизистой оболочки соответствуют возрастному развитию заболевания, и систематизируются по известным классификациям.

На протяжении жизни человека периодически проявляются морфологические возрастные изменения, которые влияют на развитие заболеваний, что необходимо учитывать при диагностике и лечении заболеваний слизистой оболочки.

После 40 лет:

- соединительная ткань слизистой оболочки становится более рыхлой;

- отмечается уменьшение количества эластических волокон, но увеличивается количество жировых клеток в подслизистом слое.

После 60 лет:

- наступает дезорганизация слоя эпителия, истончение, нарушение целостности базальной мембраны;

- форма эпителиальных клеток становится низкопризматической, количество ДНК уменьшается;

- в шиповатой зоне эпителия появляется большое количество клеток, имеющих светлую цитоплазму;

- с возрастом увеличивается толщина коллагеновых и эластических волокон, заметно снижается количество клеточных элементов;

- разрыхляются волокна, соединительнотканые сосочки уплощаются.

Эти особенности обуславливают генез хронических

рецидивирующих стоматитов. Наличие светлых клеток в эпителии слизистой оболочки щек, боковой поверхности языка определяет локализацию поражения в этих участках.

В развитии патологических состояний имеет значение и структура малых слюнных желез. Они претерпевают возрастные изменения. После рождения человека типичные концевые отделы слизистых желез встречаются в слизистой оболочке верхней губы и верхнечелюстной области щек:

- в слизистой оболочке нижней губы и нижнечелюстной области щек преобладают концевые отделы белковых и смешанных желез;

- в дальнейшем происходит перестройка концевых отделов, вызванная изменением пищевого рациона. Процесс перестройки продолжается и после полового созревания;

- возрастная инвазия желез слизистой оболочки начинается после 60-70 лет;

- белковые железы перестают выделять белковый секрет, возрастает секрет богатый кислыми и нейтральными мукополисахаридами;

- некоторые клетки желез атрофируются;

- атрофия сопровождается нарушением функции слюнных желез;

- возникает сухость слизистой оболочки, что снижает буферные и другие защитные свойства слизистой оболочки.

Итак, с возрастом на фоне иммунологической недостаточности, в слизистой оболочке происходят регрессивные процессы: дистрофические, атрофические и склеротические. В связи с этим, повышается чувствительность к инфекции.

1.3. Иммунная защита слизистой полости рта. Отдельные

этапы иммунной защиты

Слизистая оболочка дыхательного и пищеварительного трактов, мочеполовой системы, конъюнктивы глаза выполняют защитную функцию благодаря своим анатомо-физиологическим особенностям. Все слизистые оболочки организма имеют единый план строения и включают в себя базальную мембрану и собственную оболочку (*Lamina propria*). В *Lamina propria* находятся лимфатические и кровеносные сосуды, нервные окончания, слизистые железы.

Слизистая оболочка формирует несколько линий защиты.

Первый барьер обусловлен секретом слизистой оболочки. Секрет представляет собой сложную среду, в которой выделяются два комплекса. Они представлены фактором неспецифической защиты, комплексом иммунных факторов, в полости рта эту роль выполняет слюна.

Иммунная система одна из основных систем, контролирующая постоянство гомеостаза организма человека. Достигается это путем:

- защиты организма от внедрения чужих клеток;
- уничтожения старых, поврежденных и изменившихся клеток;
- нейтрализации и элиминации генетически чужеродных для организма высокомолекулярных соединений (белки, полисахариды).

Работу системы неспецифической защиты схематически можно представить:

- кожа – не дает бактериям и вирусам приклеиться к клеткам эпителия, губительно действуют молочная кислота и жирные кислоты (пот, сальный секрет, дающие низкие значения pH).
- слизистая оболочка, покрытая слоем слизи, не дает бактериям и вирусам возможности прикрепиться к клеткам эпителия.

Второй барьер защиты имеет два звена, которые связаны с

фагоцитирующими клетками и растворимыми бактерицидными факторами.

Важную роль в фагоцитозе играет система комплемента, представленная комплексом белков и плазмы крови.

Линия защиты – эпителиальные клетки:

- выполняют механическую защиту за счет постоянного слущивания плоского эпителия;

- клетки цилиндрического эпителия могут фагоцитировать и уничтожать поглощенные объекты. Однако этот механизм не всегда надежно работает.

При наличии большого количества бактерий или вирусов АГ-частицы могут переноситься в фагосомах эпителиальных клеток к *Lamina propria*. Эпителиальный покров нарушается при микротравмах, в ходе вирусных инфекций и т.д.

Тучные клетки – располагаются периваскулярно, способны регулировать проницаемость сосудов, поддерживая баланс жидкостей в тканях. Они также участвуют в развитии аллергических реакций вследствие наличия рецепторов к иммуноглобулинам класса Е (IgE) на их внешней клеточной мембране. Ig связываются с поверхностью тучных клеток и взаимодействуют с аллергеном, обуславливая дегрануляцию тучных клеток с выделением содержащихся в них веществ.

У детей структура слизистой оболочки полости рта, гистология и гистохимия резко меняется в зависимости от возраста.

Третий барьер защиты слизистой оболочки – *Lamina propria*.

В нем во всем многообразии представлены специфические и неспецифические факторы местного иммунитета. Неспецифические факторы дополнены межклеточным веществом и фибриллами, нейромедиаторами нервных окончаний.

В *Lamina propria* в полной мере реализуют свои возможности макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки. Неспецифические факторы уничтожают чужеродные агенты, взаимодействуя с клетками иммунной системы.

В значительной степени здесь происходит нейтрализация вирусов и токсинов, лизис бактерий и пораженных вирусами клеток, переваривание чужеродных частиц, образование иммунных комплексов.

В настоящее время не вызывает сомнений существование единой автономной системы местного иммунитета слизистых оболочек организма человека.

Поскольку иммунитет представляет собой строго специфический процесс, понятие о «неспецифической» его части не совсем корректно.

Таким образом, описывая комплекс факторов неспецифической защиты: механическую барьерную функцию кожи и слизистых (слущивание кератино-, эпителиоцитов, выработку секретов (например: слюна, слеза), действие лизоцима, кислые значения pH слюны, вернее определять их как неспецифическую резистентность организма.

Иммуноглобулины (Ig) выполняют в организме функцию антител, синтезируются плазматическими клетками и представляют собой белки плазмы крови. Функциями этих белков являются: специфическое распознавание АГ и гаптенов; взаимодействие с иммунокомпетентными клетками; активация системы комплемента.

Известно 5 основных классов Ig человека: IgA, IgM, IgG, IgE, IgD.

IgA существует в 2 формах – сывороточной и секреторной. Секреторная форма IgA отличается наличием секреторного компонента (S), вырабатываемого эпителиоцитами слизистых оболочек. Секреторный IgA присутствует на слизистых оболочках, частично обеспечивая их иммунитет и местную резистентность.

IgM – основная масса антител, продуцируемых новорожденным при инфицировании и вакцинации. К IgM относятся холодные

гемагглютинины, антистрептококковые антитела, изогемагглютинины групп крови – анти-А и анти-В.

Важными свойствами IgM являются привлечение фагоцитов в места расположения антигенов или в очаг инфекции и активация фагоцитоза.

Синтез малоспецифичных IgM регулируется уровнем соответствующего по специфичности IgG.

IgG является тимусзависимым, вырабатывается при обязательном участии Т-лимфоцитов. Максимальный его синтез наблюдается после повторного введения АГ с определенным интервалом – до 30-35 дней.

IgE, участвующий в развитии ряда аллергических реакций, представляет собой одну из главных линий защиты слизистых оболочек, контактирующих с внешней средой. АГ, не связанные, как правило, IgA, связываются специфическим IgE на поверхности тканевых базофилов, в результате чего развивается следующий этап защиты – высвобождение из базофилов вазоактивных аминов и веществ, обладающих хемотаксической активностью.

IgD, по современным данным, может быть антигенраспознающим рецептором В-лимфоцитов и играть важную роль в процессе их дифференцирования. Он не связывает комплемент, не обладает тропностью к тканям.

Покидая тимус, зрелые покоящиеся Т-лимфоциты, которые находятся в стадии G(0) клеточного цикла, расселяются в Т-зоны периферических лимфоидных органов. Характеризуются следующими свойствами: а) способностью распознавать чужеродные АГ, которые презентуются ему в виде пептида с помощью молекул ГКГ класса I, II и развивать эфферентную часть иммунного ответа; б) неспособностью распознавать большинство аутологичных антигенов, как в растворимой форме, так и в виде молекул на мембране клеток.

Т-лимфоциты-хелперы (CD4⁺ клетки) представлены тремя

субпопуляциями: нулевыми (Тх0), которые могут дифференцироваться в Т-хелперы 1-го типа (Тх1) и 2-го типа (Тх2). В дифференцировке Тх1 основную роль играют ИЛ-12, гамма-интерферон; в развитии Тх2 – ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-5. CD4⁺-Т-лимфоцит-хелпер участвует в распознавании антигенного пептида, который презентруется с помощью молекул ГКГ II класса. В этом случае для активации Т-лимфоцита необходим костимуляционный сигнал. Он воспринимается специальной молекулой – CD28, имеющейся на поверхности Т-хелпера. На мембране АПК есть молекула CD80 – для передачи костимуляционного сигнала. При этом происходит последовательное взаимодействие еще нескольких адгезивных молекул, которые усиливают активацию клеток 1) ICAM-1 (АПК) и LFA-1 (Т-клетка), в результате чего усиливается продукция ИЛ-1, гамма-интерферона и ФНО; 2) LFA-3 (АПК) и CD2 (Т-клетка), это связывание играет вспомогательную роль для реализации функций при связывании пары молекул LFA/ICAM-1. В случае отсутствия костимуляционного сигнала наступает либо анергия Т-клетки, либо апоптоз. Следует учитывать, что некоторые цитотоксические Т-лимфоциты также имеют, на мембране молекулу CD4.

Т-лимфоциты-киллеры (CD8⁺ клетки) участвуют в распознавании антигенного пептида, который презентруется с помощью молекул ГКГ I класса. В альфа-3-домене ГКГ имеется сайт для связывания с молекулой CD8. Цитоплазматическая часть молекулы CD8 связана с тирозинкиназой (p56(lck)). Связывание молекулы CD8, имеющейся на распознающей CD8⁺ клетке, является дополнительным, костимуляционным сигналом, приводящим к активации CD8⁺ Т-клеток и дифференцировке в цитотоксический Т-лимфоцит. Основным активационным сигналом в любом Т-клеточном распознавании является контакт между Т-клеточным антиген распознающим рецептором (ТАГРР или ТКР) и антигенным пептидом.

Иммунная система обеспечивает развитие специфического ответа

организма на множество патогенов. Молекулярной основой такой специфичности являются иммуноглобулины, секретируемые В-лимфоцитами, и Т-клеточные рецепторы (ТКР). В-лимфоциты секретируют определенный набор иммуноглобулинов, которые обнаруживают и связывают конформационные эпитопы растворимых и циркулирующих антигенов. ТКР экспрессируются $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитами и могут распознавать антигенные пептиды.

Последовательность этапов, которые приводят к активации антигенспецифических Т-клеток, получила название «антигенный процессинг и презентация». Процессинг и транспорт антигенных пептидов на клеточную поверхность для презентации Т-клеткам является основополагающим событием в инициации иммунного ответа слизистых оболочек и системного иммунного ответа.

Клетки, обеспечивающие распознавание и ответ Т-клеток, получили название антиген представляющих (презентирующих) клеток (АПК).

Большинство ядродержащих клеток экспрессируют молекулы ГКГ I класса и могут, таким образом, представлять антигены $CD8^+$ Т-клеткам. Термин АПК обычно употребляется по отношению к клеткам, участвующим в индуктивной фазе иммунного ответа посредством представления антигенов, связанных с молекулами ГКГ II класса, для $CD4^+$ Т-клеток. Изначально в эту группу были включены моноциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса и В-клетки. Однако, современные исследования других клеточных фенотипов, экспрессирующих молекулы ГКГ II класса, расширяют перечень клеток, способных взаимодействовать с $CD4^+$ Т-клетками. Ниже мы рассмотрим роль этих клеток в иммунном ответе слизистых оболочек.

Развитие иммунных реакций в ответ на вирусную инфекцию имеет свои особенности. Реакции, направленные против вириона являются преимущественно гуморальными, реакции, влияющие на

инфицированные клетки – опосредованы Т-лимфоцитами. Основные эффекты, оказываемые гуморальными факторами иммунитета – нейтрализация вируса, комплемент-зависимое усиление фагоцитоза, комплемент-опосредованный лизис. Иммуные комплексы, образованные с недостатком антител (так называемые, инфекционные) способствуют циркуляции активного вируса с проявлением цитопатогенного эффекта. Однако, лизис вируса может быть вызван и в отсутствие антитела, одним только комплементом.

Специфические Т-киллеры появляются через 2-3 дня после заражения и предшествуют выработке антител. Разрушение инфицированных клеток осуществляется Т-лимфоцитами и активированными макрофагами. Таким образом, нормально функционирующее клеточное звено иммунитета будет способствовать выздоровлению от вирусной инфекции.

Ход иммунного ответа на вирусную инфекцию по классическому пути цитотоксичности (*индуцированная клеточная цитотоксичность*) [Ломакин М.С., 1990] можно представить следующим образом: вирусные АГ в составе ГКГ I класса, распознает CD8⁺ лимфоцит (киллер). Одновременно для CD4⁺ лимфоцита тот же вирусный АГ представляют АПК в комплексе с молекулами ГКГ II класса. АПК воздействует на CD4⁺ лимфоцит интерлейкином-1 (ИЛ-1), а CD4⁺ лимфоцит, в свою очередь, секретирует ИЛ-2, позволяющий CD8⁺ лимфоциту пролиферировать и образовывать клон защитных специфических Т-киллеров. Киллерная клетка участвует в последовательном разрушении нескольких клеток-мишеней. Однако, в зависимости от того, насколько данный пептид может индуцировать сигнал трансдукции, связывание пептидов ТКР может приводить либо к полной активации, либо к частичной, либо не вызывать активацию вообще [Дранник Г.Н., 1999]. Таким образом, определенные вирусы способны, при скомпрометированном иммунитете, приходить в латентное состояние. Одновременно с

клеточным ответом на вирус развивается и гуморальный ответ, заканчивающийся продукцией специфических антител. Здесь также очень важна роль $CD4^+$ лимфоцитов. Индуцированная клеточная цитотоксичность ограничена системой антигенов ГКГ, а также наделена иммунологической памятью.

Механизмы противовирусной защиты включают не только эффекты $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток. Так, *спонтанная клеточная цитотоксичность* (СКЦ) обнаруживается у нормальных, ничем не иммунизированных, индивидуумов, активируется микроорганизмами и их продуктами, модулируется медиаторами иммунной системы [Ломакин М.С., 1990]. Эффекторами СКЦ являются ЕК, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ), НС (разновидность ЕК), НК (natural killer), клетки так называемой третьей популяции, тимоциты, Т-клеточные предшественники, Т-лимфоциты (NCTC – natural cytotoxic T-cell). Клетками с естественной киллерной активностью могут также быть и В-лимфоциты. ЕК в СКЦ не нуждаются в молекулах ГКГ I и II классов. Но существуют ЕК-чувствительные и ЕК-резистентные клетки (опухолей), хотя точная природа детерминант для эффектора не установлена. Предполагается, что ими для ЕК могут быть простые сахара. Начальная стадия в распознавании клетки-мишени в СКЦ нуждается в наличии рецептора на эффекторной клетке. Этот рецептор может быть ограничен специфическим антигеном или же различные рецепторы экспрессируются на субпопуляциях ЕК. Другой механизм СКЦ обусловлен трансферрином, в норме постоянно присутствующим в плазме. ЕК, ассоциированный с трансферрином, способен образовать конъюгат с клеткой-мишенью (опухолью), если последняя имеет достаточное количество рецепторов для этого белка. Лизис, в таком случае, наступает в результате ее контакта с эффектором в конъюгате.

В СКЦ может вовлекаться механизм *антитело-зависимой клеточной цитотоксичности* (АЗКЦ). Главными эффекторами в АЗКЦ

служат К-клетки, ними могут также быть ЕК, Т-лимфоциты, макрофаги, ПЯЛ. Эффекторы в АЗКЦ лизируют только клетки-мишени, покрытые специфическими антителами, что является примером кооперативного взаимодействия гуморальных и клеточных факторов иммунитета. СКЦ и АЗКЦ могут проявляться одновременно.

Активированная клеточная цитотоксичность осуществляется активированными, под воздействием различных стимулов, лимфоцитами [Ломакин М.С., 1990]. В частном случае – *цитотоксичность, вызванная активацией лимфоцитов лектинами* (ЛЗКЦ). Два митогенных лектина – фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (Кон А), взаимодействуют со всеми клетками периферической крови, но наиболее эффективно – с лимфоцитами. Данный механизм связан с лектинами, встречающимися в жидкостях организма.

Лимфокинактивированная цитотоксичность – индуцируется ИЛ-2 и другими интерлейкинами, что ведет к образованию эффекторных клеток – ЛАК.

Активация интерфероном, действующим на ЕК и Т-лимфоциты. Интерферон также участвует в активации макрофагов для неспецифического лизиса (опухолевых) клеток.

Активация бактериальными продуктами лимфоцитов и макрофагов стимулирует противоопухолевую цитотоксичность.

Вирус простого герпеса (Human herpes simplex virus – HSV) известен со времен Гиппократов, его клиника описывалась и уточнялась столетиями, включая различия между I и II типом. HSV имеет уникальную способность становиться латентным и вызывать возвратный (рекуррентный) инфекционный процесс. Спектр заболеваний, вызываемых HSV, включает первичные и рекуррентные инфекции слизистых оболочек (гингивостоматит, герпес губ, генитальная инфекция), кератоконъюнктивит, неонатальная HSV-инфекция,

висцеральная инфекция у иммунологически ослабленных индивидуумов, энцефалит, саркома Капоши [Wirtley R.J., Roizman B., 2002].

HSV имеет две уникальные способности вызывать глубокие расстройства у человека. Поэтому вопрос успешного развития направлений вакцинации с целью профилактики HSV-инфекции наиболее актуален.

Во-первых, эти вирусы способны внедряться в ЦНС. Делеция, фактически любого гена, ответственного за вирусную репликацию, в клеточной культуре уменьшает эту способность вируса. Мутации, затрагивающие нейроинвазивность, также отмечены для генов, кодирующих вирусные гликопротеины. Поскольку нейроны не производят клеточной ДНК, они лишены условий для синтеза вирусной ДНК. Однако, вирус имеет гены, ответственные за репликацию в клеточной культуре. Белок $\sigma_{134.5}$ – представляет особый интерес, поскольку мутация кодирующего его гена приводит к образованию наименее вирулентных HSV из известных [Chou J. et al., 1990]. Молекулярная основа снижения способности HSV размножаться в ЦНС у мутантов по $\sigma_{134.5}$, не ясна, и может не касаться известной способности дефосфорилировать eIF2 α .

Вторая способность HSV – латентность. При внедрении в нервные окончания, HSV-1 и -2 транспортируются ретроградно к ядру чувствительного ганглия, где размножаются в небольшом числе чувствительных нейронов. При значительном преобладании инфицированных нейронов, вирусный геном переходит в эписомальное состояние, что не препятствует полноценной жизни индивидуума. Реактивация может происходить в случае клеточно-опосредованного или гуморального иммунных ответов, и может индуцироваться различными локальными и системными стимулами, такими как, физический и эмоциональный стресс, воздействие УФО, повреждение

тканей, а также иммуносупрессией.

Латентный вирус может возвращаться из тройничного, сакрального и блуждающего ганглиев человека с одной или с двух сторон. Недостаточно известно о механизмах установления и поддержания вируса в латентном состоянии или реактивации. Возможно, латентность базирована на нескольких моментах одновременно: экспрессии вирусных генов, блокирующей уже образованные протеины, отсутствии факторов, способствующих высокой экспрессии вирусных генов, или на индукции клеточных факторов, которые подавляют экспрессию вирусных генов.

Геном HSV состоит из одной двухцепочечной молекулы ДНК (компоненты L (long) и S (short), каждую из которых составляют уникальные последовательности U (unique) – UL и US соответственно) [Roizmann B., Knipe D.M., 2001]. Вирион состоит из 4 компонентов: а) электронно-плотной сердцевины, содержащей ДНК; б) an icosadeltahedral капсида, состоящего из 162 капсомеров; в) аморфного слоя протеинов, покрывающих капсид; г) наружной оболочки. Оболочка окружает капсид-покровную структуру и состоит по меньшей мере из 11 гликозилированных и нескольких негликозилированных вирусных протеинов, липидов и полиаминов. Максимальный иммунный ответ макроорганизма наблюдается на структурные протеины и оболочечные гликопротеины вируса.

HSV-1 и -2, как сейчас известно, кодируют около 84 полипептидов. Вирусные поверхностные гликопротеины, опосредующие прикрепление и проникновение вируса в клетку, являются ключевой мишенью иммунного ответа. Из известных 11 вирусных гликопротеинов (glycoproteins (g) – gB, gC, gD, gC, gG, gH, gI, gJ, gK, gL и gM) два – gB и gD, были тестированы в качестве субъединиц вакцин, и один – мутантный gH является кандидатом для обезвреженных однокомпонентных циклических вакцин (DISC – disabled infections singl

cycle vaccine).

Несколько аспектов функционирования HSV-протеинов относятся к патогенезу заболевания у человека, а также к перспективам профилактической и противовирусной химиотерапии. Во-первых, большинство вирусных протеинов способны выполнять множество ролей и часто взаимодействуют с различными клеточными белками. Во-вторых, из 84 генов около 47 могут подвергаться делеции по одному или небольшими группами, не затрагивая способности вируса к репликации, по меньшей мере, в некоторых типах культур.

Большинство генов являются второстепенными *in vitro* и важными для эффективной репликации в экспериментальных моделях животных. Многие продукты генов предназначены для «очистки» клетки от полезных клеточных протеинов – они способны блокировать любую попытку со стороны макроорганизма ингибировать вирусную репликацию. Таким образом, покровные протеины, предназначенные для вирион-макроорганизм отключения (*vhs* – *virion host shutoff*), индуцируют деградацию клеточных и вирусных РНК на ранних стадиях инфекции, поскольку вирусные РНК транскрипты, аккумулирующиеся в инфицированной клетке, подавляют экспрессию вирусных генов. Протеин инфицированных клеток 27 (*ICP27* – *infected cell protein*) блокирует сплайсинг клеточной мРНК, в результате чего усиливается выключение синтеза клеточных протеинов, инициированное посредством *vhs*.

С момента внедрения вируса в клетку и начала работы вирусных генов, индуцируется стрессорный ответ, активирующий проапоптотический путь. Но, как минимум три разных вирусных протеина: гликопротеин D и J и протеинкиназа US3, блокируют апоптоз, индуцированный экзогенными агентами или под воздействием продуктов вирусных генов.

Существует еще один механизм, опосредованный протеином – $\sigma_{134.5}$, который заключается в препятствии процессу активации протеин

киназы R (PKR – protein kinase R) – врожденной ответной реакцией на инфекцию, запускаемой большинством вирусов. Как только открывается чтение и производятся ДНК по двум цепочкам HSV, комплементарное количество транскриптов в инфицированных клетках приводит к активации PKR, фосфорилированию α -субъединицы фактора, иницирующего трансляцию (eIF – initiation factor) и дальнейшее полное выключение синтеза протеинов вируса. Протеин HSV – $\sigma_{134.5}$ связывает протеин-фосфатазу 1 и меняет направление событий на дефосфорилирование eIF α . Дефосфорилирование eIF α высокоэффективно и страхует непрерывный синтез вирусных протеинов.

HSV белок – ICP47, относящийся к α -протеинам вируса, блокирует иммунный ответ на HSV-инфицированные клетки путем связывания транспортеров антигенных пептидов (TAP1/TAP2), таким образом, предупреждает презентацию вирусных эпитопов на ГКГ I класса.

Характерно, что два вирусных продукта: $\sigma_{134.5}$ и vhs кооперируются для блокады эндоцитоза и транспортировки молекул ГКГ II класса на клеточную поверхность. ICP0 функционирует как убиквитин-лигаза, которая, как полагают, специфически направлена на деградацию протеинов, противодействующих вирусной репликации.

И, наконец, существуют определенные продукты вирусных генов предназначенные для страховки клеточного окружения и мобилизации клеточных ресурсов, обеспечивающих эффективную вирусную репликацию. Ключевые протеины этого класса могут находиться в вирусной оболочке или быть продуктами экспрессии α -генов. Представители этих белков: α -транс-индуцирующий фактор (α -TIF – trans-inducing factor), или VP16, который увеличивает базальный уровень экспрессии α -генов; ICP4, также регулирующий экспрессию вирусных генов; ICP22, который контролирует экспрессию поздних генов; ICP27 – способствует выходу РНК из ядра в цитоплазму на поздней стадии

инфекции.

Таким образом, иммунитет, индуцированный HSV-вакциной, должен преодолеть способность вируса к маскировке инфицированной клетки от распознавания, и эффективный механизм продукции потомства.

Биология HSV и основные механизмы иммунной защиты определяют важную роль иммуотропной терапии и иммунопрофилактики в лечении герпетической инфекции, поскольку применение только вирицидных препаратов не дает удовлетворительных результатов.

ГЛАВА 2. ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

2.1. Краткие данные о его роли в развитии патологии слизистой оболочки полости рта

Герпетическая инфекция относится к группе инфекционных заболеваний, вызываемых вирусом семейства Herpesviridae.

Герпес является распространенной вирусной инфекцией человека. Среди вирусных заболеваний герпес занимает ведущее место. Рис. 4 (см. приложение).

Слово «герпес» – означает «ползти», «виться». Это определение достаточно полно характеризует поведение всех видов вируса.

Особенность его состоит в том, что единожды внедрившись в организм, он почти всегда остается в нем пожизненно (персистирует). Рис. 5 (см. приложение).

По данным ВОЗ свыше 90% людей земного шара инфицированы вирусом простого герпеса, около 30% имеют клинические проявления инфекции. У 10-20% от общего числа инфицированных людей заболевание характеризуется определенными клиническими проявлениями, способными рецидивировать.

Известны 8 серотипов вируса герпеса (Human herpes virus – HHV), которые вызывают герпетическую инфекцию. В свою очередь они делятся на 3 подсемейства (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Виды вирусов и заболевания, которые они вызывают

<i>Вид подсемейства</i>	<i>Вирусы herpes viride</i>	<i>Первичное инфицирование</i>	<i>Рецидив персистирующего в организме вируса</i>
--------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	--

Альфа – герпесвирусы	Вирус простого герпеса I типа (ВПГ-1)	Первичный лабиальный герпес Герпес кожи и слизистых оболочек Офтальмогерпес Пневмонии Менингиты Энцефалиты Неонатальный герпес Врожденный герпес	Рецидивы герпеса на губах, слизистых оболочках, коже, рецидивы менингоэнцефалитов
	Вирус простого герпеса II типа (ВПГ- II) вирус Varicella Zoster (вирус опоясывающего лишая)	Первичный генитальный герпес Неонатальный герпес Ветряная оспа Опоясывающий лишай	Рецидивирующий опоясывающий лишай
	Цито-мегаловирус (ЦМВ)	Поражения ЦНС Ретинопатии Пневмонии Гепатиты Мононуклеозоподобный синдром	Обострение инфекции: риниты, колиты при иммунодефиците; у лиц с нормальным иммунитетом – хроническая ЦМВ инфекция
Бета-герпесвирусы	Герпесвирус человека VI типа, VII типа	Лимфотропные вирусы внезапные экзантемы, экзантемы новорожденных, гематологические изменения	Синдром хронической усталости, системные нарушения при трансплантации

Гама-герпеповирусы	Вирус Эпштейна-Барра Герпеповирус человека VIII типа	Инфекционный мононуклеоз Назофарингеальная карцинома	Саркома Капоши, Лимфома Беркитта, Саркома ВИЧ-инфекций и СПИДа
--------------------	--	--	--

ВПГ – сложная структура, окруженная капсоидом, состоящая из 162 капсомеров. Внутренняя структура состоит из белка, вокруг которого обнаруживается линейная двунитчатая ДНК. Кроме ДНК и протеина, вирионы содержат спермин, спермидин, липиды, гликопротеиды. Все липиды локализируются в оболочке.

Герпеповирусы – это ДНК вирусы, которые значительно распространены в человеческой популяции, пантропные, могут поражать все органы и системы организма человека, вызывая латентную, острую и хроническую формы инфекции [Исаков А. и др., 1994]. Рис. 6 (см. приложение).

Их репродукция протекает в клетках разных типов, вирусы сохраняются в латентной форме, преимущественно в ганглиях.

Деление на 3 подсемейства зависит от типа клеток, которые участвуют в инфекционном процессе, характера репликации, белкового состава, структуры генома, молекулярно-биологических и иммунологических особенностей.

Альфа-вирусы I-го и II-го типов характеризуются быстрой репликацией.

1 группа α – формирует латентную инфекцию у взрослых организмов, а у детей часто вызывает генерализованную форму заболевания у новорожденных, особенно при иммунодефицитах.

2 группа β – лимфотропные вирусы. Вызывают лимфопролиферативные заболевания. Характеризуется слабыми транзиторными лимфопролиферативными заболеваниями.

Персистирует в лимфоцитах. Однако они нередко являются причиной смертельных лимфом и лейкозов. Бета-вирусы – поражают различные типы клеток, увеличивающихся в размерах (цитомегалия), могут вызывать иммуносупрессивные состояния. Инфекция может принимать генерализованную или латентную форму, в культуре клеток персистирует.

Вирусы третьей группы γ являются причиной кожных проявлений и поражают респираторный тракт. Персистируют в ЦНС, поддерживая латентную инфекцию. Представители ВПГ (вирус простого герпеса), ветряной оспы и др. Имеется еще много семейств вируса простого герпеса.

Гамма герпезвирусы – (ВЭБ, HHV-8) имеют тропность к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоциты), в которых они длительно персистируют, могут трансформировать, вызывая лимфомы, саркомы).

Герпезвирус проникает в генетический аппарат клетки человека и персистирует в ней в неактивном состоянии. Вирус в организме сохраняется в виде инфекционной ДНК, она не блокируется, не активируется нуклеидами крови.

Существует точка зрения, что вирусное начало может сохраняться в лимфатических узлах. Лимфаденит сопутствует всему течению болезни.

ВПГ – вызывает состояние иммунодепрессии. Большое значение имеет микрофлора (бактериальная, грибковая) и гиперсенсибилизация организма.

Защитную роль играют специфические и неспецифические гуморальные клеточные формы иммунитета.

При неблагоприятных факторах и стрессовых состояниях организма новые варианты, разрушая клетки, поступают в лимфатические сосуды, затем в кровь, где фиксируются на форменных элементах крови: эритроцитах, тромбоцитах, лимфоцитах.

В течение жизни человек многократно реинфицируется новыми штаммами герпесвирусов. В организме возможно сосуществование нескольких штаммов и видов герпесвирусов.

При нарушении динамического равновесия между вирусом и иммунным гомеостазом организма происходит активация вируса и его клинические проявления. Наличие антител к ВПГ не всегда защищает от рецидива заболевания. Гуморальный иммунитет играет основную роль в предотвращении реинфекции, а клеточный иммунитет в выздоровлении.

Первичный герпес возникает при первом контакте человека с ВПГ и диагностируется клинически, как острый герпетический стоматит. При этом существенно изменяется активность клеточного и гуморального иммунитета.

Нарушение функции иммунной системы способствует внедрению и активации других видов инфекции, особенно бактерий, грибов, нарушению состава микрофлоры полости рта и кишечника, что приводит к дисбактериозу.

Первичное заражение может сопровождаться повышением температуры, мышечной и головной болью, как при гриппе, дисбактериозом полости рта и кишечника.

После этого герпес попадает в нервные клетки и распространяется в другие области тела. Для него характерны периоды развития:

Латентный период

В этот период вирус не дает никаких симптомов и не передается другим людям. Однако, для него характерен шединг (скрытое размножение), которое начинается после латентного периода. Вирус размножается, распространяется и становится заразным. Однако это не сопровождается какими-либо клиническими симптомами.

Повторное инфицирование

Вирус снова размножается и этот процесс сопровождается такими же симптомами, как при первичном заражении, но менее остро и не так

долго.

Повторное инфицирование может начаться через несколько дней, недель или лет, но наиболее часто это происходит в течение первого года после первичного заражения.

Клинические проявления простого герпеса многообразны и зависят от локализации высыпаний, типа вируса.

В полости рта вирус простого герпеса I типа, поражая слизистую оболочку, проявляется в зависимости от течения как первичный острый герпетический стоматит (ОГС), хронический рецидивирующий стоматит, хронический рецидивирующий герпес губ (*herpes labialis*), герпес напряжения (*syndrome of tension*) с локализацией преимущественно на деснах.

ГЛАВА 3. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА

Острый герпетический стоматит одна из клинических форм первичной герпетической инфекции I типа. Она бывает преимущественно у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет и в настоящее время занимает ведущее место в детской инфекционной патологии, встречаясь чаще кори, скарлатины и эпидемического паротита. Заболевание нередко заканчивается летально. Ребенок погибает от осложнений (менингит, энцефалит, гепатит, пневмония и т.п.). На вскрытии отмечается поражение всех паренхиматозных органов. Однако острый герпетический стоматит может проявиться в организме человека в любом возрасте. Рис. 7 (см. приложение).

Инфицирование герпесом происходит воздушно-капельным путем, контактным и трансплацентарным, трансфузионным через рот, носоглотку, гениталии. Отмечается инфицирование плода во время беременности и новорожденные заболевают на 3-4 день после рождения. Вирус простого герпеса, попадая в организм, образует очаг первичной инфекции, персистирует латентно или сразу остро проявляется заболеванием.

Первичный герпес у 80% людей протекает бессимптомно. Рецидиву герпеса способствуют переохлаждение, травмы слизистой оболочки и кожи, переутомление, нарушение гигиенического ухода за полостью рта, перегревание на солнце, менструация, прием медикаментов, напряжение при медицинских манипуляциях, ослабление организма при других заболеваниях. Клиника хронических рецидивирующих герпетических стоматитов отличается от острых проявлений, протекает более благоприятно и заканчивается клиническим выздоровлением. Обычно через несколько дней после

начала заболевания в сыворотке крови появляются специфические антитела.

Анатомо-функциональные особенности слизистой у детей, особенно у детей раннего возраста (тонкий эпителиальный покров, тонкая и нежная базальная мембрана, обильная васкуляризация, которая обуславливает непрочность и легкую ранимость слизистой, незрелость местных факторов неспецифической защиты – уровень лизоцима, комплемента, антиоксидантной защиты, состояние системы интерферонов) во многом определяют тяжесть течения стоматита, его длительность и возможность дальнейшего рецидива.

При повторном инфицировании вирус снова размножается и этот процесс сопровождается такими же симптомами, как при первичном заражении, но менее остро и не так длительно.

Повторное инфицирование может начаться через несколько дней, недель или лет, но наиболее часто это происходит в течение первого года после первичного заражения. Рис. 6 (см. приложение).

ВПГ медленно и непрочно прикрепляется к клеткам. Время при этом очень трудно измерить. Около 50% вируса можно отделить различными способами. В месте адсорбции клеточная стенка образует «карман», который превращается в вакуоль и вирус оказывается в цитоплазме. Далее следует процесс дезинтеграции вируса – освобождение нуклеиновой кислоты от белков и внешних оболочек. В течении 10-12 часов после заражения в клетках не удается обнаружить признаков формирования вируса, но в это время происходит образование структурных вирусных белков и нуклеиновых кислот. Таким образом формируются вироноуклеоды. Указанные процессы происходят сначала в цитоплазме, а затем в ядре, где они собираются в белки капсиды, накапливается множество диффузно-рассеянных вироноуклеонов. Внутриядерный цикл, который продолжается 10 часов, завершается «дозреванием», т.е. покрытием капсида оболочкой,

формирование которой осуществляется из элементов ядерной мембраны клетки. Массовый выход вирусных частиц из клетки происходит через 15-18 часов и сопровождается образованием множества различного типа вирусных частиц на разных стадиях формирования. При этом клетки разрушаются.

Максимальное накопление вируса в культуре прослеживается через 48 часов после заражения. В клинике этот период совпадает с разгаром заболевания.

Исследователи считают, что после первичного заражения ВПГ сохраняется в латентном состоянии и персистирует в клетках головного мозга человека, ганглиях. Однако существуют и другие точки зрения на место персистенции ВПГ.

В настоящее время все точки зрения о диссеминации вируса можно разделить на 2 группы: невральная и гематогенная.

При локализации в ЦНС считается, что вирус персистирует в нервных ганглионарных клетках.

Проникновение ВПГ в органы и ткани через барьер капилляров происходит, вероятно, путем диапедеза. Из литературы известны 3 способа распространения ВПГ:

- экстрацеллюлярный путь;
- по межклеточным мостикам;
- при делении клеток и вирусного генома.

При инфицировании организма ВПГ защитную роль играют неспецифические, специфические, гуморальные и клеточные факторы иммунитета, связанные с участием антител, макрофагов, лимфоцитов, лейкоцитов, интерферона.

Рассматривается несколько способов иммунного лизиса клеток, инфицированных ВПГ:

- хемотаксис – прикрепление частиц к клетке, выполняющей роль фагоцита. Фагоцитоз ВПГ макрофагом задерживает «сборку» вируса и

ограничивает его репродукцию;

- воздействие антител.

Установлено, что образование антител и клеточный иммунный ответ является результатом взаимодействия многочисленных иммунокомпетентных клеток (субпопуляции Т-лимфоцитов, В-клеток, моноцитарно-макрофакального ряда, гранулоцитов с гуморальными факторами защиты).

Антитела инактивируют вирус, образуется комплекс антиген-антитело, но без комплемента вирус разрушиться не может. У лиц с недостатком комплемента отмечаются частые инфекционные заболевания. Функция клеточного иммунитета связана с подавлением репродукции вируса, разрушением клетки, в которой находится вирус. После этого нейтрализуются вирионы антителами, а также предупреждают инфицирование здоровых клеток.

При герпесе цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов (Т-киллеров) приводит к лизису клеток, инфицированных ВПГ.

Гуморальные антитела направлены против кодированных вирусом мембранных и оболочечных антигенов инфицированных клеток. Первыми появляются антитела, представленные Ig M. Они быстро исчезают. Ig A появляются позднее и сохраняются дольше. После рецидива резко нарастает количество Ig M, Ig A, Ig G. Механизм действия при выходе антител связан с угнетением вируса при выходе в окружающую среду.

Определенное значение имеет интерферон. Он выступает как ингибитор репродукции вируса, но более всего как иммуномодулятор и иммунорегулятор защитных реакций.

Роль интерферона как лимфокина связана с его влиянием на фагоцитарную активность макрофагов, на прямую токсичность Т-лимфоцитов, на лизис инфицированных клеток Т-лимфоцитами, макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами, а также на усиление

иммунного ответа. Ход иммунного ответа определяют 3 основных класса клеток: В-, Т-, макрофаги. Признаком зрелости В-клеток является наличие на клеточной мембране иммуноглобулинов, синтезированных самой клеткой. Рис. 10 (см. приложение).

Первичное заражение сопровождается общей интоксикацией, повышением температуры, наличием в полости рта везикул и диагностируется как острый герпетический стоматит, который чаще всего проявляется у детей 1-3 лет.

3.1. Диагностические методы исследования герпетической инфекции

К методам исследования относятся:

- субъективные;
- объективные;
- клинико-лабораторные;
- инструментальные.

Вирусологические методы обнаружения и идентификации

вирусов простого герпеса:

- полимеразная цепная реакция;
- методы выявления антигенов простого герпеса: иммунофлуоресцентный и иммуноферментный анализ;
- выявление антител с помощью ИФА (иммуно-ферментный анализ);
- цитоморфологические методы;
- методы оценки иммунного статуса;
- определение уровня противогерпетических антител «золотой стандарт»;
- выделение вируса из крови, ликвора содержимого везикул;
- определение дисбиоза полости рта.

Этапы диагностики, средства и условия обследования, критерии самоконтроля представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

**Схема ориентировочных основ действия при диагностике
герпетической инфекции**

Этапы диагностики	Средства и условия обследования	Критерии самоконтроля
1. Вирусологическое обследование	Выделение вируса обычного герпеса	Зависит от сроков забора материала (первые 3-4 дня появления элементов) и клинической формы течения.
2. Серологические исследования	Выявление нарастания титра антител в крови, реакция связывания комплемента, нейтрализация вируса, реакция подавления гемагглютинации	Проводят первые исследования сывороток, взятых в начале заболевания и в период реконвалесценции.
3. Цитологическое исследование	Мазки-отпечатки, соскоб содержимого элементов поражения.	Гигантские многоядерные клетки. В ранней стадии развития, пораженные клетки эпителия увеличены в размерах, имеют одно ядро, имеющее вид часового циферблата, так как хроматин располагается по периферии ядра, а центральная часть – светлая, свободная от хроматина. Ядрышки (составные части ядра) – увеличены. В позднюю стадию заболевания или при рецидиве инфекции обнаруживаются многоядерные клетки пораженного эпителия.

4. Метод иммуно-флюоресценции	Соскоб с элементов поражения (воздействуя на мазки гипериммунными сыворотками с флюорохромом).	Специфическое свечение ядер, иногда цитоплазмы под люминесцентным микроскопом.
5. Методы оценки иммунного статуса	Иммунологическое исследование крови	Лимфоциты: С2,С3,С4,С8
6. Состояние микрофлоры полости рта	Соскоб с полости рта	<ol style="list-style-type: none"> 1. Микробиологические (бактериоскопические), предусматривающие прямую микроскопию. 2. Микробиологические (культуральные), предусматривающие выращивание бактерий на питательных средах. 3. Молекулярно- биологические, основанные на полимеразной цепной реакции, выявляющей специфическую ДНК бактерий. 4. Иммунологические, основанные на использовании иммуноферментных тестов. 5. Лазерно-флюоресцентные, основанные на флюоресценции в красной области спектра биообъектов, содержащих микроорганизмы. 6. Биохимические, основанные на использовании современных методов (ГЖХ,ВЭЖХ, масс-спектрометрии) 7. Ферментные, основанные на определении активности микробных ферментов.

7. Бактерицидная активность кожи (мет. Клемпарской Н.Н. 1959)	С участков кожи лица делают отпечатки на стекла.	Б.а.к. выражают в виде Индекса бактерицидности: (ИБ) по формуле: $ИБ = (K1 - K2)/K1 \times 100\%$, где K1 – количество колоний на 1 см ² поверхности кожи соответственно сразу после нанесения к-ры и K2 – через 15 мин после нанесения бактерий. ИБ кожи здоровых людей составляет 90-100%.
---	--	--

Считается, что **IgG** отражает факт имеющегося инфицирования вирусом герпеса. Наростающие титры свидетельствуют о наличии острого процесса.

IgM – маркер свежей инфекции или обострения хронической. При первой IgM отсутствует, при обострении – обнаруживается.

Для стоматологов одним из простых объективных тестов является определение состояния клеток эпителия.

В ранней стадии развития, пораженные клетки эпителия увеличены в размерах, с одним ядром. Оно имеет вид часового циферблата, так как хроматин располагается по периферии ядра, а центральная часть – светлая, свободная от хроматина. Ядрышки (составная часть ядра) – увеличены. Рис. 11 (см. приложение).

Клиника острого герпетического стоматита, как и другие инфекционные заболевания у детей, протекает в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме, развитие болезни проходит в следующие периоды: продромальный, катаральный, период высыпаний, угасания болезни.

Характерными признаками поражения слизистой оболочки и кожи при ОГС являются одиночные или множественные элементы поражения. Основными элементами поражения на слизистой оболочке и коже при ОГС является пузырек, который имеет 4 стадии развития:

- эритемная (пятно);

- везикулезная;
- корковая;
- клинического отторжения (заживления).

Пузырьки могут быть: везикулезные, булёзные и спонгиозные.

Четыре стадии развития пузырька вместе с другими симптомами характеризуют основные периоды заболевания.

Продромальный – чувство жжения, покалывание, зуд, ощущение напряжения онемение в местах появления элементов поражения на коже и слизистых оболочках, потеря аппетита, плохой сон недомогание, повышение температуры тела от 37,2° до 38° при разных формах заболевания, гиперсаливация, общее недомогание – это симптомы специфичны для любого вирусного заболевания.

Для катарального периода характерны гиперемия, отек слизистой оболочки полости рта и краевой части десны, отказ от приема пищи вследствие болезненности отдельных участков, онемение или чувство жжения на местах будущих элементов поражения. Повышение температуры от 38°С до 39,8°С и выше, нарушение общего состояния. Течению болезни сопутствует лимфаденит и может быть тестом для ранней диагностики. У всех детей наблюдается снижение количества лактобактерий и увеличение патогенной микрофлоры (патогенный стрептококк (*str. pyogenes*), золотистый стафилококк (*st. aureus*), грибы рода *Candida albicans*).

Для периода высыпаний характерным является появление одиночных или множественных пузырьков на разных стадиях развития. Содержимое пузырьков прозрачное, затем мутнеет. Пузырьки могут сливаться в многокамерные пузыри, после вскрытия которых, образуются эрозии. Присоединение вторичной инфекции вызывает более глубокие язвенные нарушения, что часто является причиной диагностических врачебных ошибок. Высыпания могут быть только в полости рта или сочетаться с одновременным поражением кожи. В

зависимости от площади поражения слизистой оболочки, количества элементов поражения и общего состояния различают следующие формы заболевания.

3.2. Клинические проявления герпетической инфекции I типа в полости рта

Легкая форма

Заболевание характеризуется внешним отсутствием симптомов интоксикации организма, продромальный период клинически не проявляется.

Болезнь начинается внезапно повышением температуры до 37-37,5°. Общее состояние ребенка вполне удовлетворительное.

В полости рта возникают гиперемия, небольшой отек, главным образом в области десневого края (катаральный гингивит).

Длительность этой фазы 1-2 дня. Стадия везикулы обычно просматривается родителями и врачом, так как пузырек быстро вскрывается.

В большинстве случаев на фоне усилившейся гиперемии в полости рта появляются одиночные или сгруппированные элементы поражения, число которых обычно не превышает 6. Высыпания однократные. Длительность периода развития болезни 1-2 дня.

Период угасания болезни более длительный. В течение 1-2 дней элементы приобретают как бы мраморную окраску, края и центр их размываются. Они уже менее болезненны. После эпителизации элементов 2-3 дня сохраняются явления катарального гингивита, особенно в области фронтальных зубов верхней и нижней челюсти.

Среднетяжелая форма

Характеризуется достаточно четко выраженным токсикозом и

поражением слизистой оболочки полости рта во все периоды болезни. Уже в продромальном периоде ухудшается самочувствие ребенка, появляется слабость, капризы, ухудшение аппетита, возможны катаральная ангина или симптомы острого респираторного заболевания. Подчелюстные лимфоузлы увеличиваются, становятся болезненными. Температура повышается до 37-38,1°C.

По мере нарастания болезни в период развития заболевания (фаза катарального воспаления) температура достигает 38-39°C, появляются головная боль, тошнота, бледность кожных покровов.

На пике подъема температуры, усиленной гиперемии и выраженной отечности слизистой оболочки высыпают элементы поражения как в полости рта (обычно от 10 до 25 элементов), так и на коже окolorотовой области. В этот период усиливается саливация, слюна становится вязкой, тягучей. Отмечаются ярко выраженное воспаление и кровоточивость десен.

Высыпания нередко рецидивируют, из-за чего при осмотре полости рта можно видеть элементы поражения, находящиеся на разных стадиях клинического и цитологического развития. После первого высыпания элементов поражения температура тела обычно снижается до 37-37,5°C. Однако, последующие высыпания сопровождаются подъемом температуры до прежнего уровня. Ребенок не ест, плохо спит, нарастают симптомы вторичного токсикоза.

СОЭ повышается до 20 мм/ч, чаще отмечается лейкопения, иногда незначительный лейкоцитоз, изменяются иммунологические показатели слюны и крови в сторону их уменьшения.

Продолжительность периода угасания болезни зависит от степени сопротивляемости организма ребенка, наличия кариозных и разрушенных зубов, хронического тонзиллита, рациональности терапии.

Дольше всего сохраняются гингивит, резкая кровоточивость десен и лимфаденит.

При среднетяжелом течении заболевания значение рН слюны становится более кислым, достигая во время высыпаний $6,96 \pm 0,07$. Значительно изменяется состав микрофлоры полости рта, возрастает количество патогенных микроорганизмов, наступает дисбактериоз, особенно выраженный при тяжелой форме заболевания.

Тяжелая форма

Эта форма встречается значительно реже, чем средняя и легкая.

В продромальный период у ребенка имеются все признаки начинающегося острого инфекционного заболевания: апатия, адинамия, головная боль, кожно-мышечная гиперестезия, артралгия. Нередки симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: бради- или тахикардия, приглушение тонов сердца, артериальная гипотония. У некоторых детей отмечаются носовые кровотечения, тошнота, рвота, отчетливо выраженный лимфаденит не только подчелюстных, но и шейных лимфоузлов.

В период развития болезни температура повышается до $39-40^{\circ}\text{C}$. У ребенка появляется скорбное выражение губ, обращают на себя внимание страдальчески запавшие глаза. Могут быть нерезко выраженный насморк, покашливание, несколько отечны и гиперемированы конъюнктивы глаз. Губы сухие, яркие, запекшиеся. Слизистая оболочка полости рта отечна, ярко гиперемирована, резко выражен гингивит.

Через 1-2 суток в полости рта начинают появляться множественные элементы поражения – до 20-25. Часто высыпания в виде типичных герпетических пузырьков возникают на коже околоротовой области, век, конъюнктиве глаз, мочках ушей, на пальцах рук по типу панариция. Высыпания в полости рта рецидивируют, и поэтому, в разгар болезни у тяжелобольного ребенка их насчитывается около 100. Элементы сливаются, образуя обширные участки некроза слизистой оболочки. Поражаются не только губы, щеки, язык, мягкое и

твердое небо, но и десневой край.

Катаральный гингивит переходит в язвенно-некротический. Отмечается резкий гнилостный запах изо рта, обильное слюнотечение с примесью крови. Усугубляются воспалительные явления на слизистой оболочке полости носа, дыхательных путей, глаз. В секрете из носа и гортани также обнаруживаются прожилки крови, а иногда отмечаются носовые кровотечения. Характерен выраженный лимфаденит подчелюстных, шейных лимфоузлов.

Клинически может проявиться молниеносная форма, когда за несколько часов развивается очень тяжелое состояние с ларингоспазмами, что резко затрудняет дыхание ребенка. В таком состоянии дети нуждаются в активном лечении у педиатра и стоматолога, в связи с чем целесообразна госпитализация ребенка в изолятор педиатрической или инфекционной больницы.

В крови детей с тяжелой формой стоматита обнаруживаются лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, эозинофилия, единичные плазматические клетки, юные формы нейтрофилов, у которых редко выявляется токсическая зернистость.

В период реконвалесценции определяются герпетические комплементсвязывающие антитела.

В слюне кислая среда ($\text{pH } 6,55 \pm 0,2$) может сменяться щелочной (8,1-8,4). Интерферон отсутствует, содержание лизоцима резко снижено.

После выздоровления наступает период ремиссии. Вирус длительное время может персистировать в клетках и не давать клинических симптомов.

Обострение возникает в момент переохлаждения или перегрева, выраженного физического или психо-эмоционального утомления, медицинских манипуляций. Особенно опасна герпетическая инфекция у людей с ослабленным по какой-либо причине иммунитетом. При изменении иммунных факторов защиты возникают различные формы

проявления хронической герпетической инфекции, отягощение состояния здоровья, в связи, с чем профилактика инфицирования людей вирусом герпеса считается социальной и медицинской проблемой.

Выделяется особая форма поражения слизистой оболочки острым герпесом у новорожденных.

Герпетическая инфекция новорожденных встречается в одном случае из 2500-3500 родов. Инфекция чаще вызывается вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2). Источником инфекции является мать, которая болеет генитальным герпесом. Инфицирование плода имеет место у 50% женщин с генитальным герпесом. Заболевание обычно развивается на 4-7 день после рождения и протекает с высокой лихорадкой, обильными кожными высыпаниями. Могут поражаться слизистые оболочки полости рта, кишечника, глаз, печень, надпочечники, бронхи и центральная нервная система.

У новорожденных первичный герпес может протекать без поражения кожи и слизистых оболочек, подобно септицемии (печеночный или энцефалический тип болезни). При печеночном типе, преобладает желтуха, диарея и гепетомегалия, при энцефалическом-явления энцефалита.

Герпетическая инфекция новорожденных проявляется:

- а) как генерализованная, системная инфекция с множественными поражениями внутренних органов;
- б) изолированное поражение ЦНС в виде энцефалитов;
- в) ограниченное поражение кожи, слизистой оболочки ротовой полости.

В случае отсутствия специфического лечения летальность при генерализованных формах ГВИ у новорожденных достигает 80-90%, при изолированных поражениях ЦНС – 50%. Рис. 12, 13, 14 (см. приложение).

С наступлением обратного развития патологического процесса,

элементы поражения окаймляются венчиком гиперемии и приобретают вид обычных афт.

ГЛАВА 4. ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ СТОМАТИТ

4.1. Клиника, диагностика, прогнозирование обострений хронического герпетического стоматита

Наиболее характерным признаком ХРГС является постоянство анатомических мест высыпаний, локализация мест рецидивов, которая зависит от первичной локализации инфекции.

В позднюю стадию заболевания или при рецидиве инфекции обнаруживаются многоядерные клетки пораженного эпителия.

Наиболее восприимчивы к возврату герпетической инфекции три области: гениталии, глаза и ротовая полость. У 20% детей через некоторое время после перенесенного ОГС появляются рецидивы.

Рецидивы хронического рецидивирующего стоматита сопровождаются постоянной болезненностью слизистой оболочки полости рта в местах поражения, которая резко усиливается при приеме пищи и разговоре.

Клиническими особенностями ХРГС являются:

- гиперемия участка слизистой оболочки разной интенсивности;
- нет перехода от катарального гингивита в язвенно-некротический;
- отсутствие гиперсаливации и запаха;
- симптом кровоточивости выражен не так резко или отсутствует, наличие регионарного лимфаденита различной степени выраженности. В процесс вовлечены подчелюстные лимфоузлы.

В период обострения отмечается ухудшение общего состояния, снижение или отсутствие аппетита, общая слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, плаксивость.

У большинства детей в период рецидивов повышается

температура тела в течение суток или двух суток от 37,5°C до 38,5°C.

Выраженные симптомы общего характера наблюдаются у детей на ранних стадиях хронизации заболевания. Со временем при каждом очередном рецидиве явления общего характера становятся менее выраженными. На слизистой оболочке имеются участки поверхностного некроза эпителия без венчиков гиперемии вокруг. Рис. 15, 16 (см. приложение).

Рецидивирующие герпесвирусные инфекции развиваются у людей:

- имеющих специфический комбинированный иммунодефицит лимфоидного типа;
- нарушение физиологической пропорции α и γ -интерферонов в пользу α ;
- наличие специфических противогерпетических антител класса короткоживущих и слабovidных IgM, а не долгоживущих, высокоактивных IgG;
- низкая активность суперактивных специфических киллерных клеток.

Рецидивирующий герпетический стоматит диагностируется после перенесенной первичной герпетической инфекции. По многочисленным данным зарубежных и отечественных исследователей от 70 до 90% лиц остаются пожизненными носителями герпеса.

В момент переохлаждения, перегрева, выраженного физического или психо-эмоционального утомления, медицинских манипуляций вирус напоминает о себе рецидивом заболевания в виде стоматита.

Наиболее характерным признаком является постоянство анатомических мест высыпаний, локализация мест рецидивов, которая зависит от первичной локализации инфекции.

Особенно восприимчивы к рецидиву герпетической инфекции такие области как гениталии, глаза, ротовая полость.

У 12,7% детей, по другим данным у 20%, через некоторое время

после перенесенного ОГС появляются рецидивы. Болеют дети после 4 лет.

Клинически хронический рецидивирующий герпес проявляется в виде стоматита, когда поражаются покровные слизистые оболочки полости рта. Простой герпес проявляется локальным поражением красной каймы губ и кожи околоушной области. Возможно поражение жевательного типа эпителия слизистой оболочки при стрессовых ситуациях, медицинских вмешательствах, особенно при использовании современных стоматологических технологий. Каждая из этих форм имеют свои особенности проявления, течения.

При хроническом рецидивирующем герпетическом стоматите элементы поражения располагаются на слизистой оболочке губ, щек, кончика, спинки, боковых поверхностей языка. Их количество различно. Чаще 1-3, реже 4-7. Множественных высыпаний, как правило, не бывает. Рецидив обычно начинается с различного рода субъективных ощущений. За несколько часов до появления высыпаний на участке кожи или слизистой оболочки возникает зуд, жжение. Интенсивность ощущений незначительна. Затем появляются объективные изменения. На слизистой оболочке и коже возникает розовое пятно. Интенсивность и размеры различны, возникает умеренно выраженная отечность. Следующий этап характеризуется возникновением пузырей. Пузыри располагаются группами, иногда сливаются и образуется более крупный пузырь, увеличивается отечность тканей. Содержимое пузырей прозрачное, через 2-3 дня мутнеет. В дальнейшем пузыри в одном случае вскрываются возникают эрозии, которые покрываются корками на красной кайме губ и коже, в других случаях содержимое пузырей ссыхается в корки без вскрытия пузырей. Затем корки отпадают, обнажая эпителизованную поверхность.

У отдельных больных на ранних стадиях наравне с поверхностным некрозом могут появляться толстостенные (спонгиозные) пузыри с

плотным экссудатом, которые в течение последующих часов превращаются в фибринозные очаги некроза.

В дальнейшем эти участки имеют вид эрозивных очагов округлой формы желтоватого цвета.

В зависимости от выраженности симптомов общего и местного характера, а также частоты рецидивов, рекомендуется выделить три основные степени тяжести заболевания:

Легкая форма – обострения 1-2 раза в год. В полости рта небольшое количество элементов поражения.

При средней форме рецидивы возникают 2-4 раза в год. Обострения протекают со слабо выраженными симптомами общего характера.

Тяжелая форма сопровождается рецидивами от 4 и более 6 раз в год, а могут быть непрерывно рецидивирующие поражения. Иногда на смену эпителизирующимся элементам поражения появляются новые очаги. Это ведет к постоянному наличию элементов поражения на разных стадиях развития. У детей до 3-х лет при тяжелой форме заболевания отчетливо выражены симптомы общего характера (повышение температуры тела, головные боли, отсутствие аппетита и др.).

Возникновение этого состояния зависит от особенностей формирования иммунитета у детей, который находит отражение и в иммунной структуре слизистой оболочки полости рта.

Хронический рецидивирующий герпес на СОПР может проявляться в виде:

- простого лабиального герпеса (*herpes labialis*);
- хронического рецидивирующего стоматита (*stomatitis herpetica recidiva*);
- «синдром напряжения» (*syndrome of tension*).

Клинические особенности ХРГС характеризуется следующими

особенностями:

- гиперемия участка слизистой оболочки разной интенсивности;
- единичные, сгруппированные внутриэпителиальные многополостные пузырьки, которые быстро вскрываются, образуя мелкие эрозии;
- эрозии располагаются на слегка гиперемизированном основании;
- инфильтрация тканей отсутствует;
- регионарные лимфатические узлы не увеличены;
- нет перехода от катарального гингивита в язвенно-некротический;
- нет гиперсаливации и запаха;
- симптом кровоточивости выражен не так резко или отсутствует.

В анамнезе детей с ХРГС имеются данные об отчетливо выраженном экссудативном диатезе. У таких детей один или два близких родственника страдают ХРГС. на основании этого Э.М.Мельниченко предложил схему прогнозирования заболевания с помощью ЭВМ. На ребенка с первичной герпетической инфекцией заполняется карта кодированных факторов риска (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Прогнозирование хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей по Мельниченко Э.М.

Данные обследования	Оценка в баллах	
1. Рецидивирующий герпес у членов семьи	Нет	0
	один человек	2
	два и более	3
2. Простудные заболевания ребенка	1 раз в год и реже	0
	2-4 раза в год	1
	4 раза в год и чаще	3
3. Сопутствующие хронические заболевания у ребенка	нет обострения	0
	1-2 раза в год	1
	частое обострение	3

4. Конъюнктивит, блефорит	Нет	0
	Есть	2
5. Травма слизистой рта зубами, предметами	Нет	0
	Есть	3
При сумме баллов 6 и более – вероятность ХРГС 85,3%		

4.2. Клиника простого лабиального герпеса (*herpes labialis*)

Характерной особенностью этой формы клинического появления герпетической инфекции являются типичные места высыпаний: губы, крылья носа, кожа околоушной области.

Рецидивы наблюдаются при острых респираторных заболеваниях, переохлаждении, психо-эмоциональных стрессах, во время менструации.

В местах поражения возникают сначала пятна, отек, затем пузырьки. Они могут быть одиночными или сгруппированными. Пузырьки очень быстро вскрываются, образуя корки под которыми идет эпителизация. После отторжения корок рубцы не образуются и пятна быстро исчезают. Таким образом, в клиническом течении заболевания можно выделить следующие стадии:

- продромальную, для которой характерно зуд и жжение кожи в местах поражения;
- катаральную, которая проявляется образованием пятна;
- период высыпаний, когда образуются пузыри различной формы;
- корковую;
- заживление.

Диагностика предусматривает вирусологические, иммунологические и цитологические методы исследования.

4.3. «Синдром напряжения» (syndrome of tension), как проявление хронической герпетической инфекции в стоматологии, особенности клиники, профилактика

Следующей клинической формой герпеса является «синдром напряжения» как проявление персистирующей герпетической инфекции в полости рта, которая отличается от классических форм рецидивирующего герпетического стоматита.

Многие стоматологи, а главное, их пациенты, не могут четко объяснить, почему иногда, после стоматологических манипуляций, повышается температура, возникает мышечная и головная боль как при гриппе, что может привести к конфликту между врачом и пациентом. Это состояние мы назвали «синдром напряжения».

Такое состояние возникает чаще всего после длительных стоматологических манипуляций в полости рта. Объяснения этого явления следует искать в сведениях о структуре эпителия, который играет большую роль в патогенезе заболевания. Оно обусловлено различием в строении жевательного и покровного типов эпителия слизистой оболочки полости рта.

Вероятно, также имеет значение длительность манипуляций в полости рта от 2-3 часов и более. Применение анестетиков на длительное время, что способствует нарушению микроциркуляции, обмена веществ, окислительно-восстановительных процессов. Препарирование зубов под различные конструкции, применение композитных материалов, нуждающихся в дальнейшей обработке, приводят к созданию микротравм.

Инкубационный период очень короткий. На деснах появляются отдельные или сгруппированные везикулярные элементы, которые быстро вскрываются и образуют неглубокие эрозии.

Нарушается общее состояние, появляется головная боль, субфебрильная температура (и даже высокая), нарушается сон.

В отличие от хронического рецидивирующего герпетического стоматита, при котором везикулы локализуются на покровном типе слизистой, при «синдроме напряжения» везикулы чаще образуются на жевательном типе слизистой, что не типично для пузырьковых элементов поражения. Рис. 17 (см. приложение).

Герпетические пузыри располагаются внутриэпителиально на разных уровнях слоев клеток, образуя вакуольные балонирующие и спонгиозные пузыри, которые очень быстро вскрываются, образуя эрозивные поверхности поражения. Длительность состояния зависит от количества пузырей, нейроинтоксикации и иммунитета пациента. Обычно при лечении заболевание купируется за 2-4 дня.

Возможны проявления, похожие на клинику острого герпетического стоматита с вечерним повышением температуры тела до 39° С, общим недомоганием, мышечными болями, другими проявлениями нейроинтоксикации. Лечение в таких случаях по схеме острого герпетического стоматита. Рис. 17 (см. приложение).

В дальнейшем герпес может снова рецидивировать при повторных медицинских и стоматологических манипуляциях.

Для определения необходимости проведения профилактических мероприятий предлагаем таблицу прогнозирования рецидивов хронического герпеса (табл. 4.2).

Таблица 4.2

**Прогнозирование хронического рецидивирующего герпеса
«синдрома напряжения»**

<i>Данные обследования</i>	<i>Оценка в баллах</i>	
1. Частые проявления рецидивирующего герпеса у членов семьи	нет	0
	один человек	2

	два и более	3
2. Наличие «лихорадки» в момент обращения к стоматологу		3
3. Частые простудные заболевания	1 раз в год и реже	0
	2-4 раза в год	1
	4 раза в год и чаще	3
4. Сопутствующие хронические заболевания органов дыхания	нет обострения	0
	1-2 раза в год	1
		4
5. Наличие аллергических реакций (конъюнктивит, блефорит, перенесенные диатезы, проявление аллергии)	нет	0
	есть	2
6. Состояние прикуса, кариес, патология пародонта	норма	0
	III степень	3
7. Критические дни у женщины		2
8. Планируемый вид и объем стоматологических вмешательств	1 час работы	1
	2 часа	2
	3 часа	3
	5 часов и более	6
При сумме баллов более 12 – вероятность обострения 80%		

Такое состояние требует превентивного лечения.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ПОЛОСТИ РТА

5.1. Лечение острых форм герпетической инфекции

Общее лечение зависит от возраста, клинического состояния пациента и включает применения препаратов:

- средства дезинтоксикационной терапии;
- гипосенсибилизирующие препараты (при тяжелых формах – кортикостероиды по схеме);
- противовирусные препараты;
- иммуномодулирующие препараты;
- анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства;
- антиоксиданты;
- пробиотики.

Все препараты назначаются по возрастным схемам

Лечение герпетического стоматита осуществляется в зависимости от периода заболевания.

Лечение герпетических инфекций включает в себя 3 этапа:

I этап – лечение в острый период (противогерпетические препараты, препараты интерферона и его индукторов, природные антиоксиданты, иммуноглобулины, пробиотики)

II этап – терапия в стадии ремиссии (иммуномодуляторы, адаптогены, гормоны тимуса, пробиотики) На втором этапе лечения углубленное обследование ребенка у врачей-специалистов с целью определения общего состояния здоровья ребенка. Обязательным моментом обследования является определение состояния микробной колонизации носа, ротоглотки, кишечника.

III этап связан с динамическим наблюдением и реабилитацией больных.

Он состоит в терапии выявленных хронических фоновых заболеваний, коррекции функциональных нарушений и дисбиоза слизистых оболочек. Обязательным моментом на этом этапе является санация очагов хронического сепсиса, прежде всего одонто- и тонзиллогенных. Главное внимание врача на этом этапе нацелено на взаимосвязь с врачами-специалистами, в основном по приказу МОЗ Украины № 826 от 08.10.2007 г. «Клинический протокол оказания медицинской помощи больным с иммунодефицитными нарушениями с проявлениями герпесвирусной инфекции 1-2 типа» – врачом-иммунологом, а также гастроэнтерологами, ЛОР-врачами, эндокринологами и др.

После санации хронических очагов инфекции мы предлагаем использование иммуномодуляторов бактериального происхождения (рибомунил, имудон, IRS-19, бронхомунал) на основе индивидуальных особенностей характера колонизации двумя курсами.

В последнее время активно применяются препараты пробиотиков (Бифидумбактерин-форте, Биоспорин, Симбитер), которые способствуют нормализации микрофлоры кишечника, устраняя дисбактериоз СО, повышают иммунитет.

Дети, перенесшие герпетическую инфекцию, находятся под диспансерным наблюдением с обязательными осмотрами в осенне-весенний период, когда значительно повышается влияние факторов риска рецидива герпетической инфекции. Это может быть связано с ухудшением эпидемической ситуации по ОРВИ, сезонными обострениями хронических заболеваний органов пищеварения, увеличивается антигенная нагрузка вследствие пребывания в детских коллективах и др. Во время плановых осмотров определяют риск рецидивов герпеса по существующим методикам. В случае прогнозирования повышенного риска назначают курсы

профилактического лечения, направленные, прежде всего, на нормализацию состояния иммунитета.

Выздоровление при РГС это цепь реакций восстановления нарушений регуляторных функций иммунитета с исключением иммунологических реакций. Для лечения данной патологии необходимы средства, обладающие иммунокоригирующим действием в комплексе с противовирусными препаратами (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Ориентировочная схема лечения острой герпетической инфекции в зависимости от периода заболевания

<i>Периоды</i>	<i>Лечение</i>
----------------	----------------

<p>Продро- мальный</p>	<p>I. Противовирусные препараты.</p> <p>1-группа. Аналоги нуклеозидов: Ацикловир=Виролекс=Зовиракс, Герпевир – (таб. по 0,2 мг.) по 1 т. 5 р. в день 5-10 дней, аппликации 5% крема 5 р. в день.</p> <p>2-группа. Препараты, которые имеют противовирусные свойства: Алпизарин –по 1 т. 3 р. в день 5-10 дней, аппликации 2% мази 2-3 р. в день 10-30 дней.</p> <p>Госсипол – 3% линимент, оксолин – 0,25% мазь или р-р, риодоксол – 0,25-0,5% мазь, теброфен – 0,25-0,5% мазь, флореналь – 0,25-0,5% мазь, бонафтон – таблетки, 0,25% мазь, 0,05% мазь (при выражены эрозиях), флакозит – таблетки.</p> <p>3-группа. Хелепин =бривудин – 1-2 т.4 р. у сутки, 5-10 дней 1% мазь;</p> <p>Виру-Мерц-Серол=Тромантадин – 1% мазь; пандавир – 1% мазь.</p> <p>2. Интерфероны: интерферон, реаферон, лаферон, интрон-А, бета-интерферон, виферон, назаферон (по 100 тыс. МЕ).</p> <p>3. Интерфероногены: мегасин-3% мазь; полигуацил-интраназально; рогасин-табл.; саврац -табл., циклоферон-12,5% р-р в амп.; амиксин- 1 т 2 дня, повторить через 4-5 дней.</p> <p>4. Иммуномодуляторы: изопринозин=вируксан- (взр. по 50 мг на кг/в) 1 т. 6-8 раз в день; натрия-нуклеинат-табл. до 3-х месяцев; продигозан, тактивин, метилурацил.</p> <p>II. Антигистаминные:, тавегил(1.0 x 1таб -2 раза в день), фенкарол, кетотифен,.</p> <p>III. Витамины С, Е, А, препараты кальция.</p> <p>IV. Седативные средства: настойка валерианы, пустырника, новопассит.</p> <p>V. Средства дезинтоксикации организма: обильное питье (отвар шиповника, липы, малины).</p> <p>VI. Имудон.</p> <p>VII. Гигиена полости рта, ошелачивание</p> <p>VIII. Диета, пища, обогащенная белком.</p> <p>IX. Изоляция больного, постельный режим.</p>
----------------------------	---

Катаральный	<p>I. Противовирусные препараты.</p> <p>1-группа. Аналоги нуклеозидов: Ацикловир=Виролекс=Зовиракс, Герпевир – (таб. по 0,2 мг.) по 1 т. 5 р. в день 5-10 дней, аппликации 5% крема 5 р. в день.</p> <p>2-группа. Препараты противовирусные :</p> <p>Алпизарин –по 1 т. 3 р. в день 5-10 дней, аппликации 2% мази 2-3 р. в день 10-30 дней.</p> <p>Госсипол – 3% линимент, оксолин – 0,25% мазь или р-р, риодоксол – 0,25-0,5% мазь, теброфен – 0,25-0,5% мазь, флореналь – 0,25-0,5% мазь, бонафтон – таблетки, 0,25% мазь, 0,05% мазь (при выражены эрозиях), флакозит – таблетки.</p> <p>Аналоги пиррофосфа: Триаптен=фоскарнет аппликации 2% крем 6 р. в день 4-6 дней.</p> <p>3-группа. Хелепин =бривудин – 1-2 т.4 р. у сутки, 5-10 дней 1% мазь;</p> <p>Виру-Мерц-Серол=Тромантадин – 1% мазь; пандавир – 1% мазь.</p> <p>2. Интерфероны: интерферон, реаферон, лаферон, интрон-А, бета-интерферон, виферон, назаферон (по 100 тыс. МЕ).</p> <p>3. Интерфероногены: мегасин-3% мазь; полигуацил-интраназально; рогасин-табл.; саврац -табл., циклоферон-12,5% р-р в амп.; амиксин- 1 т 2 дня, повторить через 4-5 дней.</p> <p>4. Иммуномодуляторы: изопринозин=вируксан- (взр. по 50 мг на кг/в) 1 т. 6-8 раз в день; натрия-нуклеинат-табл. до 3-х месяцев; продигозан, тактивин, метилурацил.</p> <p>II. Антигистаминные:, тавегил(1.0 x 1таб -2 раза в день), фенкарол, кетотифен.</p> <p>III. Пробиотики (Бифи – форм детский), Витамины С, Е, А, препараты кальция.</p> <p>IV. Седативные средства: настойка валерианы, пустырника, новопассит.</p> <p>V. Средства дезинтоксикации организма: обильное питье(отвар шиповника, липы, малины).</p> <p>VI. Жаропонижающие (при температуре тела более 39 С0 – парацетамол, аспирин.)</p> <p>VII. Имудон.</p> <p>VIII. Гигиена полости рта, ошелачивание.</p> <p>IX. Диета, пища обогащенная белком.</p> <p>X. Изоляция больного, постельный режим.</p>
-------------	--

<p>Период высыпаний</p>	<p>Анестезирующие средства: 1% суспензия пиромекаина, 2% суспензия анестезина (при большом количестве элементов поражения), аэрозоль лидокаина 10%.</p> <p>Антигистамины: супрастин, тавегил, фенкарол, кетотифен, диазолин, димедрол.</p> <p>Витамины С, Е, А, препараты кальция.</p> <p>Протеолитические ферменты (химопсин, трипсин, химотрипсин) в виде полосок или орошений.</p> <p>Щелочные орошения полости рта.</p> <p>Противовирусные препараты.</p> <p>2-группа. Препараты, которые имеют противовирусные свойства: Алпизарин – по 1 т. 3 р. в день 5-10 дней, аппликации 2% мази 2-3 р. в день 10-30 дней.</p> <p>Госсипол – 3% линимент, оксолин – 0,25% мазь или р-р, риодоксол – 0,25-0,5% мазь, теброфен – 0,25-0,5% мазь, флореналь – 0,25-0,5% мазь, бонафтон – таблетки, 0,25% мазь, 0,05% мазь (при выражены эрозиях), флакозит – таблетки.</p> <p>Аналоги пирофосфату: Триаптен=фоскарнет аппликации 2% крем 6 р. в день 4-6 дней.</p> <p>Кератопластические препараты: облепиховое масло, витамин А, масло шиповника, линимент алоэ, ванилин, мазь и желе солкосерила, препарат “Винизоль”, аевит, аекол.</p> <p>Препараты, которые стимулируют метаболические процессы: пентоксил, нуклеинат натрия, метилурацил.</p> <p>Имудон, гроприпосин (модимунал) –ускоряет выработку противогерпетических антител, левамизол-50 мг/сутки 1-2-3 раза в неделю, или 50 мг х 3 каждые 2 недели.</p> <p>Пробиотики: Бифи-форм детский; Бифидумбактерин – по 5 доз препарата – 2 раза в день, 7 дней, или «Симбитер» по схеме.</p> <p>Гигиена полости рта.</p> <p>Диета, пища, обогащенная белком, изоляция больного, постельный режим.</p>
<p>Угасание болезни</p>	<p>I. Гигиена полости рта (особенно тщательное снятие зубного налета, обработка межзубных промежутков, обработка десневых карманов).</p> <p>II. Витаминотерапия + пробиотики; мультитабс – иммуно</p> <p>III. Кератопластические средства.</p> <p>IV.УФО, гелийнеоновый лазер.</p>

Примечание: дозы препаратов и их выбор регулируется инструкциями по применению. Могут включаться и новые современные препараты более активного действия.

5.2. Лечение хронических форм герпетической инфекции

Лечение хронических форм рецидивирующего герпеса должно быть этапным и учитывать фазы развития заболевания.

В период рецидива клинических проявлений лечение направлено на устранения симптомов заболевания. Оно заключается в назначении:

интерферона, интерферогенов;

противовирусных химиопрепаратов: ремантадина, бонафтона;

левамизола (декариса);

аскорбиновой кислоты (до 0,6 г. в сутки)

пробиотиков;

полоскание полости рта растворами фурациллина, настойки календулы, цветков ромашки;

Применение кортикостероидных мазей противопоказано! Они увеличивают время высыпания и в некоторых случаях приводят к образованию язв на месте вскрывшихся пузырьков.

В период стихания рецидива рекомендуется назначать:

левамизол, ацикловир;

иммуноглобулин, витамины группы В;

аутогемотерапия;

герпетическая вакцина;

аппликации р-ра сульфата цинка;

бифидумбактерин – форте, Биоспорин, Симбитер;

препараты кальция.

В период ремиссии целесообразно использовать средства противогерпетические и общеукрепляющие:

герпетическая вакцина или противовирусные препараты курсами;
пирогенал, натрия нуклеинат;
витамины;
симбитер;
препараты кальция.

5.3. Схема профилактики и лечения простого герпеса (herpes labialis)

В катаральной стадии:

применение 70% этилового или камфорного спирта в виде примочек на очаг поражения;

температурные воздействия (льдом или высокой температурой – горячая вода). Эти средства позволяют прервать дальнейшее развитие высыпаний.

При наличии пузырьков рекомендуется:

цинковая мазь;

жидкость Костеллани;

растворы анилиновых красителей или йод;

каланхоэ;

лизоцим в виде пленки из яйца на участок поражения;

внутри поливитамины (группы В, С);

витамины группы А, Е так и аппликации на места поражений.

В корковой стадии целесообразно ультрафиолетовое облучение (тубус кварц) по лечебной схеме, начиная с минимальных доз, лазерное облучение.

Для профилактики следует использовать:

витамины группы В, С, А, Е (21-24 дня);

препараты кальция (группы «Витрум», по инструкции);

санация полости рта.

5.4. Схема профилактики и лечения «синдрома напряжения»:

по таблице, накануне приема, определяют вероятность обострения;

при сумме баллов более 12 – назначается вечерняя обработка полости носа оксолиновой мазью или др. противовирусными мазями;

прием внутрь 750 мг. аскорбиновой кислоты, витамины группы В по возрастной схеме;

ощелачивание полости рта 1% раствором пищевой соды;

ополаскивание полости рта раствором лизоцима;

закапывание в нос вечером и утром капли лаферона или орошение раствором альфа-назаферона спрея.

ГЛАВА 6. ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ. ПРОФИЛАКТИКА

Вещество с вирулоцидными свойствами, синтетический ациклический аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК (Ацикловир) – остается стандартом противогерпетического лечения и моделью, основа для новых противовирусных препаратов. Рис.19 (см. приложение).

6.1. Основные противовирусные препараты в лечении герпетической инфекции

Валацикловир, L-валиловый эфир ацикловира. (*Валтрекс, Валавир*) – ацикловир второго поколения. Рис.20

Быстро всасывается из пищеварительного тракта после перорального приема и почти полностью гидролизируется (образуя ацикловир и валин), повышает биодоступность в 4-5 раз и сохраняет высокий уровень безопасности и переносимости. Селективный ингибитор вирусной ДНК-полимеразы. Биодоступность – 54%, не зависит от приема пищи. Показан при остром герпетическом стоматите.

2-с-б-Деглюкопиронозид)-1,3,6,7 (*Алпизарин*) – применяется для лечения герпетических поражений различной локализации. Аппликации 2%-ной мази производятся на слизистые оболочки 4-6 раз в сутки в течение 5-10 дней. 5%-ная мазь наносится на кожные покровы 4-6 раз в сутки 5-10 дней. При более тяжелом течении герпетической инфекции алпизарин (0,1 г) назначают перорально по 1-3 таблетки 3-4 раза в сутки в течение 7-10 дней. Назначается при острых и особенно хронических формах герпетического стоматита.

Видарабина фосфат (*Вида-МП*) – 10%-ный гель. Наносится на пораженные участки 4 раза в день в течение 7 дней.

Бривудин (*зелпин*) – таблетки 0,125 г, по 1 таблетке перорально 4 раза в сутки в течение 5-7 дней (после еды с большим количеством жидкости).

Оксолин (*оксолин*) – 1%- или 2%-ная мазь наносится на пораженные участки 3 раза в день. Рис. 21 (см. приложение).

Показан как профилактический препарат в катаральный период развития герпетического стоматита.

Тринатрия фосфоноформат, фоскавир (*Фоскарнет*) – взаимодействует с ДНК-полимеразой и, в меньшей степени, с РНК-полимеразой, связывается с пирофосфатом, частично ингибирует нуклеозидтрифосфат, являясь конкурентным ингибитором пирофосфата. Применяется при герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек.

Флавоноид, получаемый из листьев бархата амурского и бархата Лавалы (*Флакозид*), применяется перорально после еды по 0,1-0,5 г 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Трийодрезорцин (Риодоксол)- применяется при нетяжелом течении герпетической инфекции кожи и слизистых оболочек в виде аппликаций 0,25%-, 0,5%- или 1%-ной мази (в зависимости от локализации процесса и характера заболевания) в течение 5-10 дней

Тромантадин (Тромантадин) – препарат в виде 1%-ной мази наносят на пораженные участки 3 раза в сутки в течение 7-10 дней. Для более успешного использования тромантадина его назначают при появлении первых признаках герпеса

Водный экстракт корня солодки (*Эпиген-интим*). Применяется 6 раз в день в течение 5-10 дней, чаще при поражении половых органов. Рис. 22 (см. приложение).

Бисульфитное соединение 2-флуоренонил-глиоксаля (*Флореналь*)

– обладает высокой противовирусной активностью, полностью подавляет рост ВПГ. Применяется в виде 0,25%, 0,5%, 1% мази или пленок.

6-бонафтохинон-1,2 – 6-бонафтохинон-1,2 (*Бонафтон*). Применяется внутрь 5-дневными циклами с 1-2-дневными интервалами. Разовая доза 50-100 мг, суточная 150-300 мг или 0,1 г 3 раза в день в течение 5-10 дней.

Римантадин (*Ремантадин*) – 0,05 г 3 раза в день 5-10 дней. Рис. 23 (см. приложение).

Lespedezae extract (*Хелепин*) – в виде 1%-ной мази наносится на пораженные слизистые оболочки 3 раза в сутки в течение 7-10 дней. При поражениях кожи применяется 5%-ная мазь. В тяжелых случаях хелепин (0,1 г) назначают перорально по 3 таблетки в сутки в течение 10-15 дней.

Природный полифенол (*Гиссипол*) – природный полифенол, специфический пигмент хлопчатника. Применяется в виде 0,5%, 0,1%, 0,05% и 3% мази, 0,1% раствора. Препарат обладает высокой противовирусной активностью, подавляет рост ВПГ.

Тетробромтетрагидрооксидифенил (*Теброфен*) – используется в виде 0,5% и 1% мази. Аппликации производятся через 15 минут после еды и обработки полости рта протеолитическими ферментами. При применении теброфена сразу же отмечается уменьшение гиперемии слизистой оболочки полости рта, очищение эрозий от фибринозного налета, уменьшение болезненности. Наступает быстрая эпителизация – на 3-4 день образуются корочки, а затем на 5-7 день после отторжения наступает заживление. Показан к применению при тяжелых формах герпетического стоматита.

Препараты интерферона и индукторы интерферона.

Интерферон – имеет выраженную универсальную противовирусную активность, обладает иммунорегуляторными свойствами, увеличивая скорость миграции макрофагов, повышая фагоцитарную активность, действуя на множественные механизмы клеточного иммунитета. У препарата широкий спектр противовирусного действия, отсутствие токсичности, слабая антигенность. Применяется в смеси с метилурацилом в виде аппликаций 4-5 раз. Рис. 24 (см. приложение).

Альфа – интерферон (*Назоферон*) – спрей и назоферон (капли) – альфа – интерферон – используется в виде орошения слизистых оболочек. Рис. 25 (см. приложение).

Госсипол – β -аминоэтилсернокислый (*Мегосин*) – препарат, синтетический аналог госсипола, применяется в виде 3% мази.

Синтетический полинуклеотидный комплекс – высокоактивный индуктор интерферона (*Полудан*) – синтетический полинуклеотидный комплекс – высокоактивный индуктор интерферона. Аппликации 3-4 раза в день в разведении 200 мкг в 2 мл дистиллированной воды.

Рекомбинантный альфа-2 в интерфероне (*Лаферон*) – инстиляции на слизистую полости рта 5-8 раз в день и интраназально в виде капель 4-6 раз в день в зависимости от тяжести заболевания. Рис. 26 (см. приложение).

Высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bac. prodigiosum* (*Продигиозан*) – 0,005% р-р вводится 1 мл внутримышечно или подкожно 1 раз в 4-7 дней, на курс 3-4 инъекции. Препарат обладает интерфероногенным действием, оказывает неспецифический стимулирующий эффект, стимулирует фагоцитарную активность РЭС, повышает содержание глобулина в сыворотке крови, понижает экссудативный компонент воспалительной реакции, способствует регенеративным процессам.

Метизопринол – (*Гропринозин, Изопринозин, Инозиплекс, Модимунал*). Оказывает стимулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, ускоряет выработку противогерпетических антител.

Препарат обладает противовирусным эффектом при инфицировании как ДНК-содержащими, так и РНК-содержащими вирусами. Препарат повреждает код герпетической информации вируса, замедляет его размножение. Способствует уменьшению хронизации герпетического процесса.

Левамизол гидрохлорид (Левамизол, Декарис) – действует на Т-лимфоциты, восстанавливает активность фагоцитов и Т-лимфоцитов, индуцирует дифференцировку Т-клеток, действует на макрофаги и нейтрофилы, увеличивая количество рецепторов к компоненту комплемента С3 (секреторный компонент, синтезируется в эпителиальных клетках слизистых оболочек и входит в состав секреторного Ig A), усиливает их хемотаксис, адгезию и фагоцитоз. Рис. 27 (см. приложение).

Назначают левамизол 1 раз в день вечером. Прерывистое назначение препарата эффективнее, чем ежедневный прием. Варианты назначения 50 мг/сутки 1-2-3 раза в неделю. При этом снижаются незначительные сопутствующие эффекты. Для профилактики вирусных инфекций назначают небольшие дозы по схеме: 150 мг левамизола делится на 6 частей, применяется через 2 дня на 3-й. После 7-дневного перерыва курс повторить.

Бендозол (Дибазол) имеет многостороннее действие. Он имеет сосудорасширяющее и спазмолитическое действие, стимулирует функции некоторых отделов ЦНС, проявляет свойства адаптогена, повышая резистентность организма. Рис. 28 (см. приложение).

Обладает профилактическим, но не лечебным действием при острых инфекциях. Дибазол стимулирует образование интерферона в клетках. С профилактической целью назначается по 0,02 г 3 раза в день

в течение 1-3 недель, при контроле артериального давления.

Рис. 28 (см. приложение).

Смесь лизатов бактерий (*Имудон*) – имеет, как лечебное, так и профилактическое действие, уменьшает боль, воспаление, кровоточивость. Продолжительность курса лечения зависит от тяжести болезни: при легкой – до 5-7 дней, среднетяжелой – 8-10 дней, тяжелой – 15 дней. Рис. 29 (см. приложение).

Протефлазид – новый отечественный препарат растительного происхождения, содержит гликозиды флавоноидов – обладает сочетанным действием – активной стимуляцией выработки эндогенного α и γ -интерферонов, а также с конкретным взаимодействием с вирусной тимидинкиназой. Рис. 30 (см. приложение). Наряду с противовирусным эффектом препарат осуществляет детоксикационную и нейротропную активность (за счет аминокислоты). Длительность терапии протефлазидом составляет 2-3 месяца. Применение активного индуктора эндогенного интерферона, по литературным данным, позволяет снизить дозу ацикловира в 2 раза по отношению к рекомендуемой.

Протефлазид принимают каплями, нанесенными на кусочек сахара для детей всех возрастных групп по следующей схеме:

1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки;

2-3-я неделя – по 10 капель 3 раза в сутки;

4-я неделя – по 8 капель 3 раза в сутки.

Для лечения инфекций простого герпеса кожи, включая первичный рецидивирующий герпес губ, следует наносить препарат на пораженный участок кожи или слизистой оболочки 3-5 раза в сутки, или прикладывать примочки с препаратом. Максимальный курс лечения 14 дней. Для приготовления примочек с протефлазидом необходимо 1,5 мл (36-38 капель) препарата развести в 10мл физиологического раствора. Смоченную раствором марлю наносить на пораженный участок кожи до

3 раз в сутки. Критерием прекращения лечения является исчезновение признаков поражения кожи. Применяем при тяжелых формах острой и хронической герпетической инфекции.

6.2. Пребиотики и пробиотики в комплексном лечении герпетической инфекции I типа

Выделяют 4 группы биопрепаратов:

1-группа – препараты лиофилизатов живых микроорганизмов, продуцирующих молочную кислоту, в виде монокультур (**лактобактерин, бифидумбактерин**);

2-группа – препараты, содержащие концентрат продуктов метаболизма бактерий и молочную кислоту (**хилак**);

3-группа – препараты-пробиотики, представляющие собой спорообразующие штаммы естественных микроорганизмов кишечника, которые не продуцируют молочную кислоту, но обладают антагонистической активностью по отношению к агрессивной флоре кишечника (**биоспорин, бактисубтил, флоривил**);

4-группа – пробиотики, представляющие комбинацию живых молочнокислых бактерий и других представителей естественной микрофлоры кишечника, а также обладающие комбинированным действием (**линекс**).

Пребиотики – препараты небактериального происхождения, которые способствуют стимуляции роста и метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке. К ним относятся: хилак, хилак форте, лактулоза (дуфалак, нормазе), инулин.

Основным физиологическим эффектом пробиотиков является их защитная функция. Она обеспечивает регуляцию состава микрофлоры,

противомикробную активность в отношении патогенной и условно-патогенной флоры, повышение барьерной функции. Пробиотики улучшают трофику. Они обладают иммуномодуляцией, которая стимулирует синтез иммуноглобулинов и продукцию цитокинов, регулирует соотношения хелперов и супрессоров. Из-за снижения мутагенности фекальных масс, разрушения канцерогенов, обеспечивает профилактику канцерогенеза.

Дополнительные особенности отдельных препаратов:

хилак форте:

- содержит компоненты, являющиеся питательной средой для молочнокислых бактерий нормальной кишечной флоры;
- благодаря наличию летучих жирных кислот активирует синтез эпителия кишечной стенки и улучшает функции слизистой оболочки кишечника;

дуфалак, нормазе (лактоулоза):

- является питательной средой для роста бифидум-бактерий, что ценно при дисбактериозе и бактерионосительстве;
- обладает послабляющим эффектом;
- снижает продукцию и всасывание аммиака, что способствует гепатопротекторному эффекту и уменьшает проявления гепатоэнцефалопатии при хроническом гепатите и циррозе печени.

Пробиотики – препараты живых микроорганизмов, являющиеся компонентами нормальной флоры человека, или микроорганизмы, не характерные для нормальной флоры, но вытесняющие патогенную флору из просвета кишечника. Входящие в состав пробиотиков бактерии создают барьер для патогенных микроорганизмов путем синтеза антибактериальных субстанций и выработки молочной и уксусной кислоты.

В последнее время на мировом рынке появился новый их вид –

пробиотические продукты. К таким продуктам относятся, в частности, **Йогурт** (таблетки и капсулы, содержащие, соответственно, 2×10^8 и 2×10^9 лактобактерий и стрептококков), применяющийся для профилактики и лечения дисбактериоза, а также капсулы **Наринэ** препарат лактобактерий для приготовления питания для детей с 6 месяцев, для лечения и профилактики дисбактериоза и местного применения.

Биоспорин содержит не свойственные нормальной флоре бактерии – *B.Subtilis* и *B.Licheniformis*. Он подавляет микроорганизмы, обладающие полиантибиотикорезистентностью. Препарат используется в качестве иммуномодулирующего (активация клеточного и гуморального иммунитета) и антиаллергенного средства.

Таким образом, лечение и реабилитация детей с герпесом является непростой, но реальной задачей, решение которой требует последовательности действий на протяжении длительного времени как от врача, так и от родителей больного ребенка; координации действий врачей-специалистов различных отраслей медицины.

6.3. Профилактика проявлений герпетической инфекции в полости рта

Для предупреждения распространения герпетической инфекции необходимо внедрение комплекса лечебно-профилактических мероприятий:

- санитарно-эпидемиологические мероприятия в школах и дошкольных учреждениях;
- организация отдельного кабинета для приема детей с заболеваниями слизистой оболочки полости рта;
- санация полости рта;
- соблюдение правил личной гигиены;

- в период рецидива избегать контакта с детьми;
- рекомендовать УФ – облучение, в стадии стихания процесса;
- соблюдения режима питания, сна, работы и отдыха;
- при наличии факторов, провоцирующих заболевания (переохлаждение, перегревание, стрессы, прием у стоматолога и др.) проводить привентивное лечение по схеме, указанной в разделе лечения;
- использование препаратов противовирусного профилактического действия;
- назначение поливитаминов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.А., Гребенюк В.Н. Герпес: этиология, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 1986. – 196 с.
2. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. – Санкт-Петербург. - 1996. – С. 9-29.
3. Владимирова Е.В. Герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек // Вестн. дерматол. и венерол. – 1997. – № 2. – С. 45-51.
4. Коляденко В.Г., Усенко Г.Д. Правда о герпесе губ: лечить или не лечить? // «Еженедельник Аптека». – 2002. – № 11. – С. 8-9.
5. Компендиум 2001/2002 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.- К.: Морион. - 2001. – 154 с.
6. Мавров И.И. Проблемы заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса// Украинский химиотерапевтический журнал. – 1999. – № 1. – С. 13-20.
7. Мельник В. В. Зовиракс: специфическая химиотерапия герпетической инфекции // Укр. мед. часопис. – 1998. – № 1. – С. 50-54.
8. Мельниченко Э.М. Клиника, лечение, прогнозирование и профилактика рецидивирующего герпетического стоматита // Здоровоохранение Белоруссии. – 1992. – № 6. – С. 60-63.
9. Мельниченко Э.М., Белая Т.Г., Коломиец А.Г. Клинико-лабораторная диагностика герпетического стоматита у новорожденных детей // Стоматология. – 1995. – № 3. – С. 60-62.
10. Мельниченко Э.М., Михайловская В.П. Особенности клиники и патогенеза острого герпетического стоматита у детей, относящихся к группе риска перехода заболевания в хроническую форму // Стоматология. – 1991. – № 3. – С. 57-59.
11. Міхеєв О.Г. Простий герпес: епідеміологія та патогенез // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2001. –

№ 1. – С. 48-49.

12. Олійник А., Санила Р., Соляр В. Препарати для лікування інфекцій простого герпесу // Ліки України. – 2002. – № 3. – С. 33-34.

13. Павленко Л.Г., Петрова Т.А., Шешукова О.В., Труфанова В.П. Метод лікування гострого стоматиту в залежності від періоду захворювання // Інформаційний лист. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – 2002.

14. Скрипникова Т.П., Павленко Л.Г. Герпетическая инфекция: профилактика и лечение // Д.Арт. – 2005. – № 1. – С. 51-53.

15. Скрипникова Т.П., Павленко Л.Г. Герпетическая инфекция: проявления в полости рта // Д.Арт. – 2004. – № 4. – С. 14-19.

16. Скрипнікова Т. П., Павленко Л.Г., Сенчакович Ю. В. Прояви герпетичної інфекції в порожнині рота // Український стоматологічний альманах – 2007. - № 5. – С.72-73.

17. Скрипнікова Т. П., Павленко Л.Г., Хміль Т.А., Сенчакович Ю. В. Прояви „ герпесу напруження” при стоматологічних втручаннях. Мат. обласної науково-практичної конференції “Методи поліпшення ортопедичної допомоги на Полтавщині”. - Полтава-Лубни. – 2007. - С.126-129.

18. Скрипнікова Т. П., Павленко Л.Г., Сенчакович Ю. В. Прояви хронічної герпетичної інфекції при стоматологічних втручаннях // Вісник стоматології. - 2008. - №1.- С.- 48-49.

19. Скрипнікова Т. П., Павленко Л.Г., Сенчакович Ю. В. Таблиця Діагностика та прогнозування проявів хронічного рецидивуючого герпесу- „ синдрому напруги ” у пацієнтів при стоматологічних маніпуляціях. „ Свідectво про реєстрацію авторського права на науковий твір. – Київ. - 2007.

20. Сенчакович Ю.В. Прогнозирование и профилактика вирусной инфекции на стоматологическом приеме // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2008. - №

8. – С. 56 - 59.

21. Современные лекарства безрецептурного отпуска / под ред. А.Л. Трегубова. – М.: ООО «Гамма-С. А.», 1999. – 362 с.

22. Фармацевтическая опека / под ред. Черных В.П., Зупанца И.А., Усенко В.А.- Х.: Золотые страницы, 2002. – 264 с.

23. Федина Е.А., Таточенко В.К. Фармацевты и самопомощь. – М.: Классик-Консалтинг, 2000. – 116 с.

24. Хахалин Л.Н. Герпесвирусные инфекции в амбулаторной практике // Consilium Medicum. – 2000. – Vol. 12, №2 // Український медичний часопис. – 2001. – № 5. – С. 97-98.

25. Хахалин Л.Н. Успіхи й проблеми сучасної терапії герпесвірусних інфекцій // Терапевтичний архів. – 1997. – № 11. – С. 81-86.

26. Хахалин Л.Н., Абазова Ф.И. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций// Терапевтический архив. – 1995. – № 1. – С. 69-79.

27. McKeough M. B., Spruance S. L. Comparison of new topical treatments for herpes labialis // Archives of Dermatology. – 2001. – Vol. 137, № 9.– P. 1153-1158.

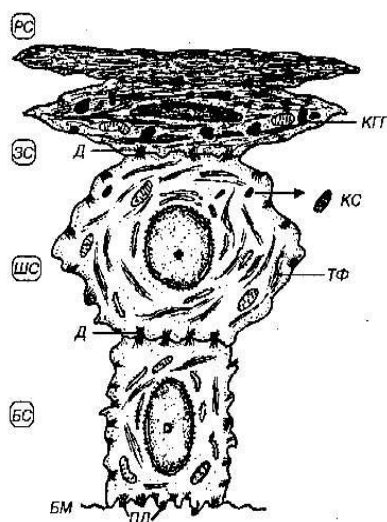
28. Spruance S.L., Rea T.L., Thoming C. et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // JAMA. – 1997. – Vol. 277 – P. 1374-1379.

29. Straten M.V., Carrasco D.C., Patricia L, Tyrin S.K. A Review of antiviral therapy for Herpes labialis // Archives of Dermatology. – 2001. – Vol. 137, № 9. – P. 1122-1124.

30. Worrall G. Acyclovir in recurrent herpes labialis // BMJ. – 1996. – Vol. 312, № 6. – P. 3-5.

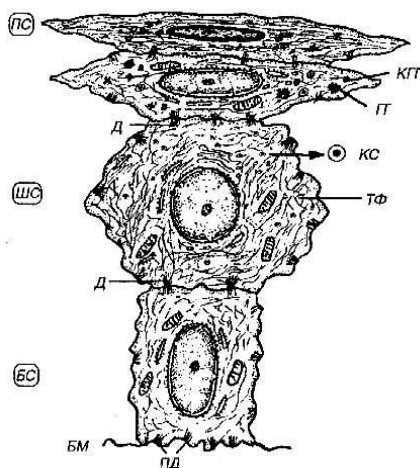
ПРИЛОЖЕНИЕ

Рис. 1. Схема ультраструктурной организации многослойного плоского ороговевающего эпителия слизистой оболочки полости рта



- БМ – базальная мембрана
- БС – базальный слой
- ШС – шиповатый слой
- ЗС – зернистый слой
- РС – роговой слой
- ТФ – тонофиламенты
- КС – кератиносомы
- КГГ – кератогиалиновые гранулы
- ПД – полудесмосомы
- Д – десмосомы

Рис. 2. Схема ультраструктурной организации многослойного плоского неороговевающего эпителия слизистой оболочки полости рта



- БМ – базальная мембрана
- БС – базальный слой
- ШС – шиповатый слой
- ПС – поверхностный слой
- ТФ – тонофиламенты
- КС – кератиносомы
- КГГ – кератогиалиновые гранулы
- ПД – полудесмосомы
- Д – десмосомы
- ГГ – гранулы гликогена

Рис. 3.

Отростчатые клетки
эпителия слизистой
оболочки полости рта

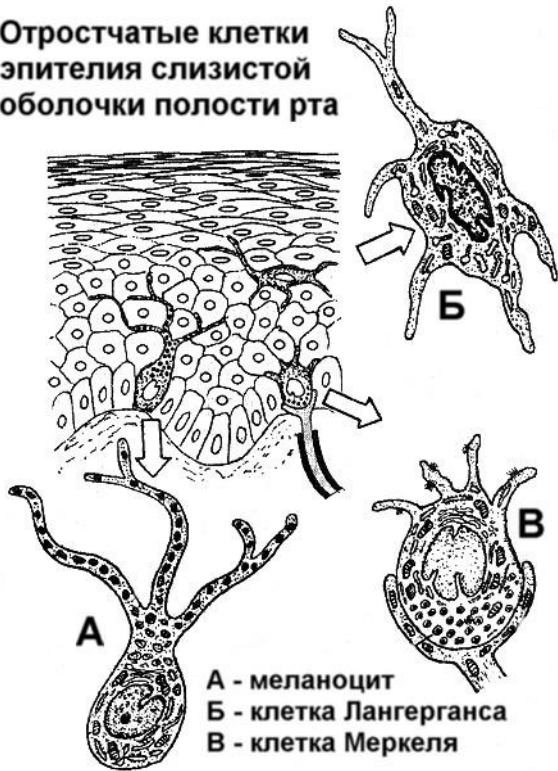


Рис. 4. Вирус простого герпеса

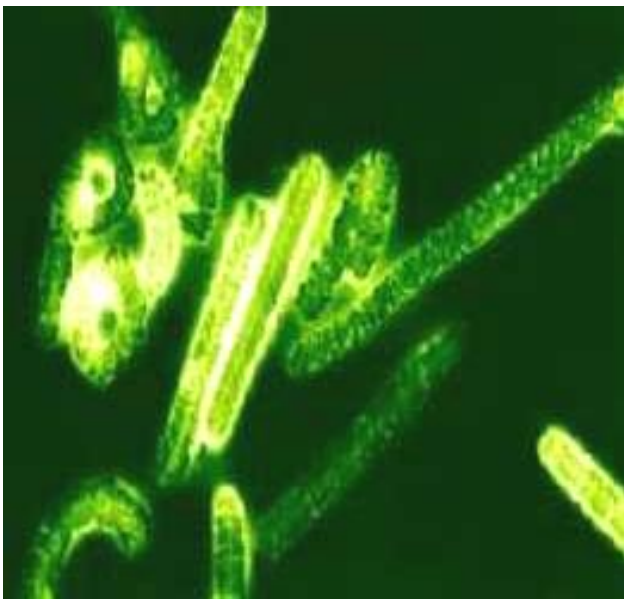


Рис. 5. Прикрепление вируса простого герпеса к эпителиальной клетке

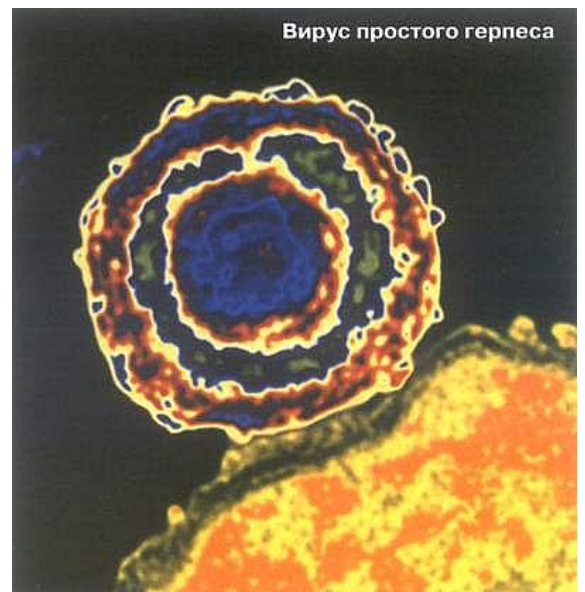
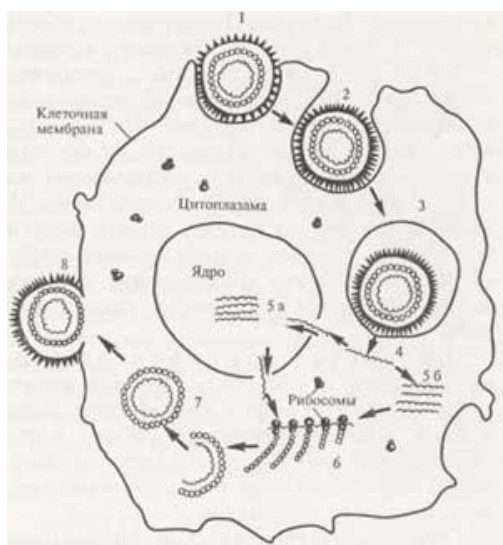


Рис. 6. Схема фаз размножения вируса



- 1 – адсорбция вируса на клетке;
- 2 – проникновение вируса в клетку;
- 3 – вирус внутри вакуоли клетки;
- 4 – "раздевание" вируса;
- 5 – репликация вирусной нуклеиновой кислоты в ядре клетки (а)

Рис. 7. Острый герпетический стоматит у ребенка 6 месяцев



Рис. 8. Вирусные частицы простого герпеса, покидающие ядро инфицированной клетки. ТЭМ, х 40,000

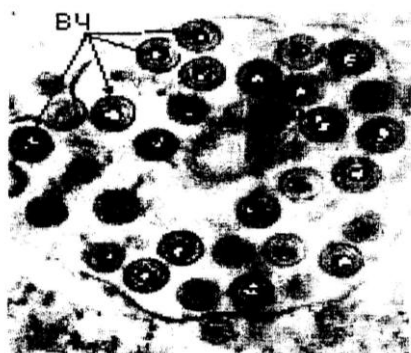


Рис. 9. В центре вирусной частицы находится двенадцатигранный нуклеокапсид (около 100 нм в диаметре), содержащий генетическую информацию – двухнитевую ДНК вируса.

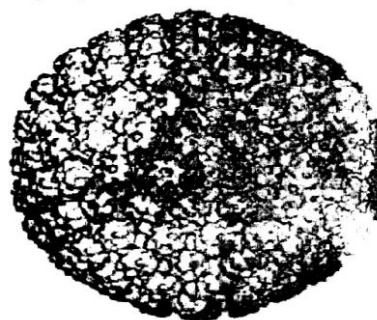




Рис. 10. Острый герпетический стоматит у ребенка 11 лет.

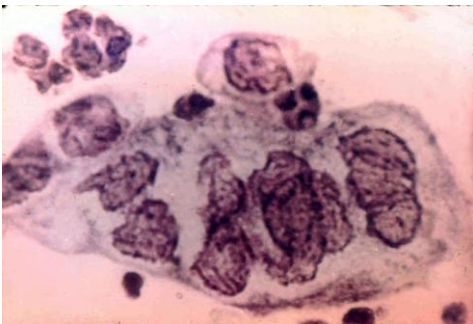


Рис. 11. Многоядерная клетка эпителия.



Рис. 12. Поражения кожи.



Рис. 13. Поражения кожи лица.

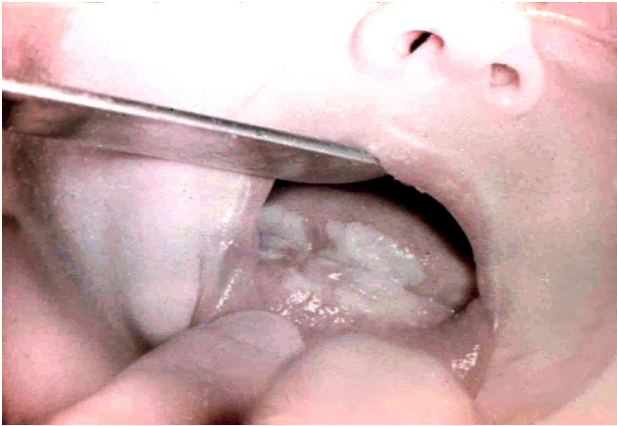


Рис. 14. Поражение слизистой.



Рис. 15. Простой рецидивирующий герпес



Рис. 15. Простой рецидивирующий герпес



Рис. 17 (а, б, в). Клинические проявления «синдрома напряжения» – пузыри, эрозии на жевательном типе слизистой оболочки



Рис. 18 (а, б, в, г). Клинические проявления «синдрома напряжения» на жевательном типе СОПР



Рис. 19. Таблетки, тубы мази ацикловир.



Рис. 20. Таблетки валтрекс



Рис. 21. Мазь оксолин



Рис. 22. Водный экстракт корня солодки



Рис. 23. Таблетки *Ремантадин*



Рис. 24. Ампулы интерферон



Рис. 25. Альфа интерферон – (спрей, капли в нос)



Рис. 26. Ампулы лаферон



Рис. 27. Таблетки декарис



Рис. 28. Таблетки дибазол



Рис. 29. Таблетки для рассасывания имудон



Рис. 30. Капли «Протефлазид»

**Ориентировочная схема действий при лечении
острого герпетического стоматита**

Ребенок 2 года. Диагноз: Острый герпетический стоматит средний тяжести, период высыпаний с поражением кожи.

Время	Назначения
8 ⁰⁰	Гигиена полости рта, орошение 1%р-ром соды, фенкорол – 1табл., на пораженную кожу крем «Ацикловир», протекфлазид
8 ³⁰	Алпизарин мазь2% – аппликация на слизистую полости рта, лаферон интраназально, бифиформ внутрь(по схеме)
9 ⁰⁰	Аппликации на слизистую оболочку полости рта маслом (шиповника, облепихи, аевит)
9 ³⁰	Завтрак (кисель, протертые овощи). Обильное питье, орошение полости рта 2% раствором соды
10 ⁰⁰	Лаферон интраназально по 2 капле в каждую ноздрю. Алпизарин мазь 2% – аппликация на слизистую полости рта
10 ³⁰	Аппликации на слизистую оболочку полости рта маслом шиповника (облепихи, аевит), протекфлазид
11 ⁰⁰	Алпизарин мазь 2% в нос
11 ³⁰	Обильное питье, витамины
12 ⁰⁰	Лаферон интраназально по 2 капле в каждую ноздрю
12 ³⁰	Кисель овощной или фруктовый, полоскание полости рта отваром трав, йогурт
13 ⁰⁰	Кератопластические среды по 2 капли в рот.
13 ³⁰	Обед: протертый овощной суп с перекрученным мясом телятины, морковный сок
14 ⁰⁰	Орошение полости рта 2% раствором соды
14 ³⁰	Протекфлазид по схеме
15 ⁰⁰	Лаферон интраназально по 2 капле в каждую ноздрю.
15 ³⁰	Алпизарин мазь 2% в нос и на СОПР, кожа пораженного участка ретушируется бриллиантовой зеленью
16 ⁰⁰	Витамины группы В, протекфлазид
16 ³⁰	Обильное питье (отвар шиповника), витамины – витрум
17 ⁰⁰	Бифи – форм детский.

17 ³⁰	Кисель овощной или фруктовый
18 ⁰⁰	Орошение полости рта 2% раствором соды, протекфлазид
18 ³⁰	Лаферон интраназально по 2 капли в каждую ноздрю и в полость рта по 1 капле.
19 ³⁰	Гигиена полости рта, аппликации на слизистую оболочку полости рта маслом шиповника (облепихи, аевит), йогурт
20 ⁰⁰	Фенкорол – 1 таблетка Ужин: молочные каши, кисели, йогурты
20 ³⁰	Препараты кальция
21 ⁰⁰	Алпизарин мазь 2% – аппликация на слизистую полости рта, протекфлазид
21 ³⁰	Лаферон интраназально по 2 капли в каждую ноздрю и в полость рта по 1 капле
22 ⁰⁰	Орошение полости рта 2% раствором соды.
22 ³⁰	Мазь «Левамизоль».

Внимание врачей!

Схема рекомендует примерный алгоритм лечебных мероприятий. Выбор лекарственных препаратов и их дозы должны соответствовать возрасту, общему состоянию и учитывать рекомендации к применению препаратов.

Лечение трудоемко для ребенка и родителей.