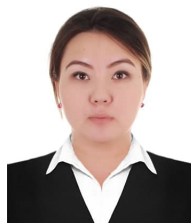


ГЕРПЕТИЧЕСКИЙ СТОМАТИТ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА



Кадырбаева А.А., Шакирова Ф.А., Гофуров А.А., Саидова Н.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ), представляет собой одну из наиболее распространенных инфекций орально-лицевой области. Вирус простого герпеса типа 1 и типа 2 (ВПГ-1 и ВПГ-2) представляют собой два штамма семейства вирусов герпеса *Herpes viridae*, которые инфицируют человека. Эти два вируса могут инфицировать ротовую полость или гениталии; тем не менее, обычно считается, что ВПГ-1 вызывает инфекцию выше талии, а ВПГ-2 – ниже талии. Оба вируса альфа-герпеса являются нейротропными, имеют быстрый цикл репликации и широкий круг хозяев и клеток [8].

Вирус простого герпеса типа 1 вызывает целый спектр клинических проявлений и все еще может быть основной причиной заболеваемости и смертности. Мы проанализировали данные литературы для оценки клинических и патологических характеристик инфекции HSV-1. Был проведен обзор соответствующих исследований MED LINE, опубликованных с 2006 г. Этот поиск был дополнен поиском всех библиографических ссылок из справочных списков включенной литературы. Достижения и ограничения терапии инфекции HSV-1 как у иммунокомпетентных, так и у пациентов с ослабленным иммунитетом пациенты были недавно опубликованы [9].

Структура вируса простого герпеса типа 1 представляет собой ядерно-реплицирующийся оболочечный вирус с молекулярной массой 96-106 кДа. Сканирующая электронная микроскопия выявляет правильную сферическую форму диаметром от 120 до 150 нм [3]. Вирион содержит 3 основных структурных элемента: нуклеокапсид, содержащий геном; оболочка, состоящая из липидного бислоя со встроенными гликопротеинами, и белковая часть между крышками и оболочкой, называемая тегументом

[4,10,14]. Оболочка содержит 600-750 гликопротеиновых шипов, которые различаются по длине, расстоянию и углам, под которыми они выходят из мембраны [12].

ВПГ-1 генома представляет собой линейную двухцепочечную молекулу ДНК примерно из 152 тыс. пар оснований. Его структура состоит из двух ковалентно связанных сегментов L (длинный) и S (короткий), окруженных перевернутыми повторениями IRL и TRL и IR S и TRS. Элемент, упомянутый как «в» последовательность, присутствует в виде прямого REPE в (DR) на каждом конце и в перевернутом виде на L/S сустава. Геном может дать начало четырем изомерным формам путем внутренней рекомбинации между L и S с помощью «а» последовательности. HSV-1 кодирует по крайней мере 84 различных полипептида, необходимых для роста вируса в культуре, для функций, связанных с проникновением вируса в клетки, регуляцией экспрессии генов, репликацией и упаковкой вирусной ДНК в вирионы. Для установления латентного состояния не требуется никаких кодируемых вирусом функций, но полный набор вирусных генов необходим для эффективной реактивации вируса [11].

Большинство первичных инфекций приобретаются путем непосредственного контакта с пораженной поверхностью или инфицированных жидкостей организма (слюны, половых жидкостей, экссудатов активных поражений). Бессимптомные люди периодически выделяют инфекцию ВПГ через слюну, что наблюдается в 2-9% от общего числа случаев. Выделение вируса обычно наблюдается у пациентов с иммунодефицитом (приблизительно 38%) или у тех, которые перенесли оперативные вмешательства в полости рта (примерно у 20%). Определенная роль слюны в горизонтальной

передаче и контроле реактивации HSV-1 *in vivo* до сих пор не ясна [13].

После инфицирования и локальной репликации на слизистых оболочках HSV-1 проникает в окончания семенных нервов и затем транспортируется ретроградным аксональным транспортом к телам нейрональных клеток. Сообщают о персистенции HSV-1 в нейрональных тканях, но это остается спорным вопросом. ВПГ-2 с большей вероятностью, чем ВПГ-1, обитает в крестцовых ганглиях. Однако также сообщалось, что нет предпочтения ганглиозных сайтов для HSV-1 и HSV-2, предполагая, что может быть местный фактор хозяина, характеризующий частоту рецидивов HSV-1 в области лица и HSV-2 [2,3].

Механизмы, определяющие латентность и реактивацию, полностью не выяснены. Задержка требует вирусного входа в нейроне и достаточных вирусных ДНК-копий, способных к репликации; однако его поддержание происходит, когда факторы хозяина и вирусные факторы ограничивают способность вируса к репликации и способность клетки подвергаться апоптозу. Цитотоксические Т-лимфоциты индуцируют апоптоз инфицированных клеток в составе «летального удара», ингибирование может представлять собой эффективное иммунное уклонение от воздействия. Из нескольких факторов хозяина, которые могут способствовать установлению латентного периода, критически важен сам нейрон, так как он может ограничивать экспрессию вирусных генов, необходимых для продуктивной инфекции [1].

Латентность сопровождается хронической воспалительной реакцией на иммунопривилегированные клетки, которые, кажется, для поддержания вирусной латентности и влияют на вирусную реактивацию, не приводя к разрушению нейронов [15].

Считается, что генные продукты LATs играют ключевую роль в блокировании запрограммированной гибели клеток в нейронах ганглия тройничного нерва *in vivo* и в клетках культуры ткани *in vitro*, а также в защите латентного резервуара HSV-1 от цитопатической суперинфекции [1]. В целом взаимодействие между общими факторами транскрипции и клеточно-специфическими факторами определяет транскрипционную активность любого данного промотора [15].

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса типа 1, встречается во всем мире, не

имеет сезонных колебаний и, хотя естественным образом поражает только людей, может быть индуцирована экспериментально у животных. Как отмечалось ранее, основным путем передачи, вероятно, является слюна. Возможна передача инфекции половым путем, трансплацентарным путем или через кровь, но не столь значима с эпидемиологической точки зрения, как передача через слюну [5].

Исследования показывают, что 40-50% обследованных подростков в возрасте 14-17 лет в Германии и Испании имеют антитела к ВПГ-1, при этом распространенность серотипа увеличивается до 90% к пятому десятилетию жизни. В США также было подсчитано, что ежегодно происходит 500 тыс. первичных инфекций. Furthermo повторно провел национальное репрезентативное исследование, которое показало, что у 27,1% лиц в возрасте от 12 лет были серонегативными, 51% были положительными для HSV-1 и только 16,6% обследованных были коинфицированы HSV-1 и HSV-2; мужчины (31,4%), значительно чаще были серонегативными по ВПГ-инфекции, чем женщины (23,2%), частота серотипа ВПГ-1 только увеличивается с возрастом с 40% в 12-19 лет до 64,5% – в 70 лет.

Мировая эпидемиология ВПГ-1 не статична. В частности, наблюдается снижение по возрасту показателей распространенности ВПГ-1 среди населения многих промышленно развитых стран. Например, в Великобритании частота HSV-1 уменьшилось с 63% в 1953 г. до 23% в 1995 г, вероятно, из-за улучшения в социально-экономических условий в течение этого периода времени [1].

Гингивостоматит вследствие первичного инфицирования ВПГ-1 обычно возникает у детей и молодых людей. Некоторые исследователи предполагают, что только 10-12% заразившихся детей имеют достаточно тяжелые признаки или симптомы [14], хотя считается, что специфические клинические проявления имеются у 25-30% инфицированных детей. По окончании инкубационного периода, в зависимости от места инфекции и вида штамма, не являющихся специфическими симптомами, таких как недомогание или миалгии, в последующие 1-3 дня могут возникать слизисто-кожные везикулярные высыпания [10].

Симптоматический ГГС обычно поражает язык, губы, десны, слизистую оболочку щеки, твердое и мягкое небо. Язвы заживают постепенно, в течение 10-14 дней, без рубцов

[13]. Из десневых особенностей отмечают диффузное, синюшное, отечное поражение свободной и частично прикрепленной десны. Особенности слизистой оболочки полости рта и десен обычно сопровождаются гипертермией, летаргией, потерей аппетита, раздражением и гиперсаливацией. Некоторые авторы отмечают, что может быть раздражительность, головная боль и увеличение шейных лимфатических узлов. Язык часто покрывается налетом, может быть неприятный запах изо рта, усугубляемый трудностями в поддержании хорошей гигиены полости рта из-за болезненности десен. Это может быть генерализованная, первоначально макулярная, а затем пурпурная кожная сыпь, а также дисфагия. Дети, не способные глотать из-за сильной боли, могут обезвоживаться, что в тяжелых случаях может потребовать краткосрочной госпитализации [2].

Пероральные особенности ГГС сильно различаются по степени тяжести, а иногда могут быть подавлены. Тяжесть признаков и симптомов также может быть связана с иммунным ответом и скоростью установления латентного периода. Считается, что бессимптомная первичная инфекция возникает, когда ВПГ вызывает минимальное разрушение эпителиальных клеток [2].

Рецессия десны – редкое осложнение HSV-1 инфекции. Антигены HSV-1 были идентифицированы в десневой борозде, в эпителиальных клетках, клинически здоровых десен, возможно, вследствие того, что десневая борозда может быть резервуаром для репликации вируса, что, возможно, объясняет, почему реактивация HSV-1 может иногда возникать после травмы, вызванной стоматологическим лечением [1].

Первичные герпетические поражения необходимо дифференцировать от других язвенных заболеваний, таких как рецидивирующий герпетиформный афтозный стоматит, вирусная инфекция Коксаки, инфекционный мононуклеоз, многоформная экссудативная эритема, острый язвенно-некротический гингивит [1].

Разнообразные исследования могут подтвердить диагноз, однако те, которые основаны на цитологическом исследовании и культуре тканей техники заменены более точными и потенциально более дешевыми молекулярно-биологическими методами [14].

Тест Папаниколау (ПАП) или тест Тцанка можно использовать для того, чтобы выявить

цитологические изменения в полученных образцах с участка поражения. Это исследование стоит недорого и может быть полезным при оценке пациентов с не опасным для жизни заболеванием, но она не специфична и бесполезна для диагностики серьезного заболевания у новорожденных, беременных женщины, пациентов с ослабленным иммунитетом или пациентов с энцефалитом. Обычно он обнаруживает менее 60% инфекций, хотя одно исследование показало чувствительность 77% [15].

Классический метод выявления ВПГ-1 – изоляция в системах тканевых культур и типирование с HSV-1-специфического антитела после вирус-индуцированного цитопатического эффекты [7]. Такие методы требуют соответствующих условий для транспортировки тканей, выращивания живых вирус и поддержание подходящей среды [1].

При быстром определении наличия ВПГ в ткани требуется прямая иммунофлуоресценция. Иммунопероксидазный анализ может быть полезным, но из-за его низкой чувствительности отрицательные или неопределенные результаты требуют подтверждения вирусной культуры. Образец должен быть получен путем обнажения основания поражения и удаления клеток с помощью палочки-аппликатора; сразу же после этого следует нанести штрих на стакан-слайд

Полимеразная цепная реакция на ВПГ обычно считается более чувствительной, чем исследование культуры тканей для обнаружения распространения ВПГ в полости рта [7]. В реальном времени методы амплификации предлагают полуколичественный, надежный и адекватный анализ, который может различать типы ВПГ [6].

В отличие от изучения клеточных культур и некоторых прямых анализов, ПЦР не зависит от наличия жизнеспособного вируса или качества и наличия соответственно инфицированных клеток. Действительно, протоколы ПЦР теперь применяются как наиболее чувствительные методы диагностики вирусных ВПГ. ПЦР выполняется с минимальными затратами времени; к тому же способность различать типы HSV-кривой плавления уменьшает количество необходимых реакций [6].

Литература

1. Amir J., Harel L., Smetana Z., Varsano I. The natural history of primary herpes simplex type

1 gingivostomatitis in children // *Pediatr. Dermatol.* – 1999. – №7-8.

2. Amir J., Harel L., Smetana Z., Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study // *Brit. Med. J.* – 1997. №6.

3. Faden H. Management of primary herpetic gingivostomatitis in young children // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2006. – №4.

4. George A.K., Anil S. Acute herpetic gingivostomatitis associated with herpes simplex virus 2: report of a case // *J. Int. Oral Health.* – 2014.

5. Kamilov H.P., Ibragimova M.H., Ubaydullaeva N.I. The modern view on the pathogenesis of, diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in chronic cholecystitis // *J. Med. Innovat.* – 2021. – №1. – P. 101-108.

6. Kamilov Kh.P., Kadirbaeva A.A. Musaeva K.A. Screening diagnostics of oral precancerous diseases // *Amer. J. Med. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 9, №6. – P. 194-196.

7. Kamilov Kh.P., Kadirbaeva A.A., Aripova D.U. Early detection of oral precancerous diseases // *J. Med. Innovat.* – 2021. – №1. – P.146-149.

8. Kamilov Kh.P., Kamalova M.K. Increasing the effectiveness of complex treatment of acute herpetic stomatitis in children // *Norwegian J. Int. Sci.* – 2017. – Vol. 10. – P. 35-37.

9. Kamilov Kh.P., Kamalova M.K. Modern approaches in the treatment of chronic recurrent herpetic stomatitis in children // *Adv. Sci. Educ. Int. Sci. J.* – 2018. – №3 (25). – P. 46-48.

10. Leinweber B., Kerl H., Cerroni L. Histopathologic features of cutaneous herpes virus infections (herpes simplex, herpes varicella/zoster): a broad spectrum of presentations with common pseudolymphomatous aspects // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 2006.

11. Leung A.K.C., Barankin B. Herpes Labialis: An Update. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. – 2017.

12. Mohan R.P., Verma S., Singh U., Agarwal N. Acute primary herpetic gingivostomatitis // *Brit. Med. J. Case Rep.* – 2013. – №8.

13. Mortazavi H., Safi Y., Baharvand M., Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree // *Int. J. Dent.* – 2016.

14. Taieb A., Body S., Astar I. et al. Clinical epidemiology of symptomatic primary herpetic infection in children. A study of 50 cases // *Acta Paediatr. Scand.* – 1987.

15. Tamay Z., Ozcekert D. Onel M. et al. A

child presenting with primary gingivostomatitis and eczema herpeticum // *Minerva Pediatr.* – 2016. – №2.

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, – одна из наиболее распространенных инфекций орально-лицевой области. Несмотря на современные методы диагностики и лечения, герпетический стоматит остается актуальной проблемой стоматологии. Авторы проанализировали данные литературы для оценки клинических и патологических характеристик инфекции HSV-1. Был проведен обзор соответствующих исследований MED LINE, опубликованных с 2006 г. Этот поиск был дополнен поиском всех библиографических ссылок из справочных списков включенной литературы.

Ключевые слова: слизистая оболочка рта, лейкоплакия, гиперкератоз, диагностика.

Herpes simplex virus infection is one of the most common oral-facial infections. Despite modern methods of diagnosis and treatment, herpetic stomatitis remains an urgent problem in dentistry. The authors analyzed literature data to assess the clinical and pathological characteristics of HSV-1 infection. Relevant MED LINE studies published since 2006 have been reviewed. This search has been supplemented by a search for all bibliographic references from reference lists of included literature.

Key words: oral mucosa, leukoplakia, hyperkeratosis, diagnostics.

Herpes simplex virusi infeksiyasi eng keng tarqalgan og'iz-yuz infeksiyalaridan biridir. Diagnostika va davolashning zamonaviy usullariga qaramay, herpetik stomatit stomatologiyada dolzarb muammo bo'lib qolmoqda. Mualliflar HSV-1 infeksiyasining klinik va patologik xususiyatlarini baholash uchun adabiyot ma'lumotlarini tahlil qildilar. 2006 yildan beri nashr etilgan tegishli MED LINE tadqiqotlari qayta ko'rib chiqildi va ushbu adabiyotlar mos yozuvlar ro'yxatlaridagi barcha bibliografik ma'lumotlarni qidirish bilan to'ldirildi.

Kalit so'zlar: og'iz mukozasi, leykoplakiya, giperkeratoz, diagnostika.