

ОЦЕНКА ВИРУСНОГО КОМПОНЕНТА С ЦЕЛЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

УДК 614.31-002-07-08:616.988.1

Поступила 22.12.2011 г.



Е.А. Шевченко, д.м.н., доцент кафедры патологической физиологии¹;
О.А. Успенская, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии¹;
И.М. Кондюров, врач акушер-гинеколог²;
В.В. Курылев, аспирант кафедры патологической физиологии¹;
В.Ф. Россохин, к.м.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Родильный дом №1, Н. Новгород, 603006, ул. Варварская, 42

Цель исследования — обосновать необходимость оценки вирусного компонента в случае диагностики и лечения воспалительных заболеваний ротовой полости.

Материалы и методы. Обследование ротовой полости проводили в группе практически здоровых мужчин (n=55) 20–35 лет и женщин (n=50) 20–36 лет, а также в группе мужчин (n=45) 20–40 лет с диагнозом пародонтита и гингивита.

Для диагностики инфекционных агентов использовали метод полимеразной цепной реакции в реальном масштабе времени, иммуноферментный анализ.

Результаты. Ведущую роль в развитии хронического воспаления в полости рта играют бактерии, роль вирусов более значима в развитии острого воспаления. Наиболее часто встречаются вирусно-бактериальные ассоциации, которые усугубляют течение воспаления. Микрофлора не имеет определенной специфики. Наиболее выражены изменения при тяжелом иммунодефиците. Активная бессимптомная герпесвирусная инфекция в ротовой полости при хроническом пародонтите обуславливает снижение местной защитной реакции. При включении в лечение противовирусной терапии наряду с санацией ротовой полости от бактериальных агентов и иммуномодулирующей терапией отмечены статистически значимо ($p < 0,001$) более эффективные результаты лечения пародонтита и гингивита, чем при стандартных способах терапии, не включающих противовирусные препараты.

Ключевые слова: оценка вирусного компонента, терапия заболеваний ротовой полости, пародонтит, гингивит.

English

The estimation of a virus component for diagnosis and treatment of oral inflammatory diseases

E.A. Shevchenko, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Pathological Physiology¹;
O.A. Uspenskaya, PhD, Associate Professor, the Department of Therapeutic Dentistry¹;
I.M. Kondyurov, Obstetrician-Gynecologist²;
V.V. Kurylev, Postgraduate, the Department of Pathological Physiology¹;
V.F. Rossohin, PhD, Associate Professor, the Department of medical Physics and Information Technology¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Maternity Hospital No.1, Varvarkaya St., 42, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603006

The aim of the investigation is to offer and prove the necessity of an estimation of a virus component for the diagnosis and treatment of oral inflammatory diseases.

Materials and methods. There were examined oral cavity of the group of almost healthy men (n=55), aged 20–35 years, and women (n=50), aged 20–36 years; as well as 45 men, aged 20–40 years with the diagnosis of periodontitis and gingivitis.

Polymerase chain reaction in real time, and enzyme multiple immunoassay were used to diagnose infectious agents.

Results. Bacteria play the leading part in the development of oral chronic inflammation (periodontitis), the role of viruses is more significant in acute inflammation. The most common are virus-bacterial associations aggravating inflammation course. Microflora has no specific character. The changes are more marked in severe immune deficiency. Active asymptomatic oral herpesvirus infection in chronic periodontitis leads

Для контактов: Шевченко Елена Александровна, тел. моб. +7 904-397-47-28; e-mail: el.shevchenko2010@yandex.ru

to the decrease of local protective reaction. More effective results of the treatment of periodontitis and gingivitis were stated to be statistically significant ($p < 0.001$) if the treatment included antiviral therapy along oral cavity sanitation from bacterial agents, and immunomodulating therapy, compared to conventional therapy without antivirals.

Key words: a virus component estimation, diagnostic, therapy of oral diseases, periodontitis, gingivitis.

В условиях появления огромного числа новых химических веществ, чрезмерного применения saniрующих препаратов, ухудшения экологии в целом нарушается микробиоценоз человека и онтогенез его иммунной системы. Вирусы и бактерии поддерживают тонкий баланс между латентной инфекцией и патогенным эффектом. Последствия этого — нарушение биологического равновесия и появление иммунопатологических реакций, приводящих к иммунодефицитам, обуславливающим развитие инфекционного синдрома [1, 2].

Нарушения механизмов иммунной защиты играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний ротовой полости, в частности хронического пародонтита. С учетом высокой инфицированности людей герпесвирусами — вирусами простого герпеса (ВПГ) и герпесвирусами человека (ГВЧ), цитомегаловирусами (ЦМВ), способными даже при бессимптомной персистенции вызывать иммунодефициты, актуальна проблема изучения взаимодействия вирусов с иммунной системой с целью коррекции иммунного ответа и создания новых методов иммунобиологической профилактики. Идет постоянный поиск новых подходов к повышению защитных свойств организма в противостоянии вирусной инфекции. Но решение этой проблемы пока впереди.

Цель исследования — обосновать необходимость оценки вирусного компонента в случае диагностики и лечения воспалительных заболеваний ротовой полости с позиций патофизиологии.

Материалы и методы. Обследование ротовой полости проводили в группе практически здоровых мужчин ($n=55$) 20–35 лет и женщин ($n=50$) 20–36 лет, а также в группе мужчин ($n=45$) 20–40 лет с диагнозом пародонтита и гингивита.

Для выявления возбудителей использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном масштабе времени. Брели соскобы со слизистой оболочки миндалин и зубодесневого кармана, в них определяли: *M. omnis*, *M. genitalium*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum*, *S. trachomatis*, *S. pneumoniae*, *S. albicans*, ГВЧ 6, 7, 8, ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ. У больных хроническим пародонтитом в ротовой жидкости исследовали уровни IgM и IgG против вирусов методом иммуноферментного анализа (ИФА). Проводили санацию ротовой полости от бактериальных агентов в комплексе с противовирусной и иммуномодулирующей терапией.

Результаты. Чаще всего в полости рта отмечалась репродукция ЦМВ (у 20 пациентов): из них легкая степень хронического пародонтита (ЛХП) — у 3, средняя степень (СХП) — у 7, тяжелая степень (ТХП) — у 9 обследованных. Бессимптомная репродукция ЦМВ в полости рта обнаружена у 3 пациентов с ЛХП, у 7 — с

СХП и у 9 — с ТХП. IgM против всех герпесвирусов в значимой (диагностической) концентрации не выявлены, а IgG против ВПГ обнаружены в ротовой жидкости 25 пациентов (38,2%), в том числе у 6 человек с положительной ПЦР на ЦМВ.

Репродукция герпесвируса в ротовой полости обнаружена у 24 пациентов (30%) с хроническим пародонтитом; у 4 — с ЛХП, у 9 — с СХП и у 11 — с ТХП. Положительная ПЦР на ВПГ отмечена только у 6 больных с клиникой герпеса. Геном ВПГ выявлялся только у больных с активными проявлениями герпеса, поэтому повышенный уровень IgG против ВПГ у больных без проявлений инфекции является анамнестическим и отражает процессы персистенции ВПГ в организме без его активной репродукции в ротовой полости. Активной бессимптомная герпесвирусная инфекция в ротовой полости при хроническом пародонтите ведет к снижению местной защитной реакции.

Далее определяли локализацию инфицирующего микроорганизма, уровень антител к возбудителю в сыворотке крови. Установлено, что при объективном обследовании у 36,4% пациентов без жалоб обнаружены гингивит и пародонтит (см. таблицу). Выявлена средняя ($r=0,38$) корреляционная связь между изменениями слизистой оболочки, пародонта и наличием в зубодесневом кармане *M. Genitalium* и ГВЧ 6. В ротовой полости пациентов с гингивитом обнаружены ВПГ-1, ВПГ-2 — в 55% случаев, *S. trachomatis* и *M. omnis* — в 48%, *U. urealyticum* — в 14,9%. При пародонтите чаще выявлялись *S. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum* — у более 68% пациентов, а уровень ВПГ-1, 2 не превышал 15,7%. В результате санации общепринятыми методами процент бактериальных агентов статистически значимо снижался. Вопреки мнению, что роль вирусов в патогенезе пародонтита и гингивита не значима и при лечении данных заболеваний противовирусная терапия не нужна, нами об-

Обнаружение разных возбудителей на слизистой оболочке зубодесневого кармана и миндалин у практически здоровых лиц, %

Микроорганизм	Миндалины	Зубодесневой карман
<i>A. fumigatus</i>	15,0	0
<i>S. pneumoniae</i>	7,9	0
ГВЧ 6	9,1	40,4
<i>M. hominis</i>	9,5	0
ЦМВ	5,2	0
<i>U. urealyticum</i>	5,1	0
<i>M. genitalium</i>	0	19,6
<i>S. albicans</i>	0	9,8

наружено, что при ее назначении наблюдаются значительные улучшения у таких больных.

Обсуждение. В этиопатогенезе наиболее распространенных заболеваний полости рта (гингивит, пародонтит) основная роль принадлежит резидентной и транзитной биоте. Известно о персистенции в ротовой полости не характерных для данного биотопа внутриклеточных микроорганизмов — *S. trachomatis*, *S. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. pneumoniae*, вируса папилломы человека (ВПЧ) и ВПГ-1, ВПГ-2, ГВЧ 6, 7, 8-го типов — у здоровых и при патологии [3–9].

Заболеваниями пародонта страдает до 90% детей и от 53 до 97,5% взрослых. Ведущую роль в развитии хронического воспаления в ротовой полости играют бактериальные микроорганизмы с преимущественно внутриклеточной локализацией, тогда как роль вирусов более значима в развитии острого процесса. В литературе имеются данные о воспалении в ротовой полости, вызываемом возбудителями урогенитальной инфекции, например рода *Mycoplasma* и *Chlamidia* [6, 10]. Иногда достоверность таких данных подвергается сомнению. Эти сомнения основываются на традиционных представлениях о тропности некоторых микробов к тем или иным тканям и клеткам. Ранее считалось, например, что *S. trachomatis* паразитирует только в цилиндрическом эпителии и обнаружение ее на плоском эпителии — случайность, результат ошибок или следствие работы защитного мукоцилиарного аппарата эпителия верхних дыхательных путей при хламидийных и микоплазменных пневмониях. Однако имеются сведения и о персистенции *S. trachomatis* в плоском эпителии различной локализации, в том числе и ротовой полости. Аналогичная ситуация сложилась и в отношении *M. hominis*. В целом ряде работ указанные микроорганизмы отмечали при определении этиологии воспаления на слизистой оболочке рта [10]. Поэтому обнаружение микроорганизмов, характерных для урогенитального тракта, на СО ротовой полости, что показано и в нашей работе, не должно вызывать недоумения клиницистов, а, наоборот, служить основанием для назначения адекватного лечения.

Нередко в патологии не учитывается роль вирусной составляющей, а она обуславливает включение совсем других механизмов развития болезни, чем в случае только бактериальной инфекции [3, 11, 12].

ПЦР-диагностика выявляет на слизистой оболочке респираторного тракта бактериальные и вирусные агенты независимо от их традиционной локализации. Видимо, эпителиальные барьерные ткани могут быть очагом персистенции патогенных микроорганизмов, недоступным адекватному иммунному ответу организма. При нарушении целостности этого барьера и отклонениях в иммунном ответе возможны бактериально-вирусная диссеминация и реализация патогенного потенциала инфицирующих микроорганизмов вне привычного очага воспаления и, как следствие, нетипичная клиника заболевания.

Заключение. При включении в лечение противо-

вирусной терапии наряду с санацией ротовой полости от бактериальных агентов и иммуномодулирующей терапией мы отмечаем статистически значимо ($p < 0,001$) более эффективные результаты лечения пародонтита и гингивита (95%), чем при стандартных способах терапии, не включающих противовирусные препараты (75%).

Воспалительные заболевания ротовой полости имеют как вирусное, так и бактериальное происхождение. Наиболее часто встречаются вирусно-бактериальные ассоциации, которые усугубляют течение воспаления. Микрофлора не имеет определенной специфики. Наиболее выражены изменения при тяжелом иммунодефиците. Вирус герпеса человека и бактерии могут воздействовать на все основные звенья иммунитета, начиная от презентации антигена дендритными клетками и кончая формированием В-лимфоцитов клеток памяти. В таких случаях выявляют изменения смешанной вирусно-бактериальной природы. Вероятно, эти проявления могут быть причиной данных патологий.

Литература

1. Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности сосуществования на современном этапе. Журн микробиологии 2001; 2: 94–104.
2. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Микрофлора человека и животных и ее функции. Т. 1. М: Издательство «ГРАНТЬ»; 1998; 288 с.
3. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. М: Медицина; 2001.
4. Contreras A., Nowzari H., Slots J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. Oral Microbiol Immunol 2000; 15(1): 15–18.
5. Frémont M., Metzger K., Rady H., Hulstaert J., De Meirleir K. Detection of herpesviruses and parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients. In Vivo 2009; 23(2): 209–213.
6. Hickey D.K., Aldwell F.E., Beagley K.W. Oral immunization with a novel lipid-based adjuvant protects against genital chlamydia infection. Vaccine 2010; 28(7): 1668–1672.
7. Klussmann J.P., Müller A., Wagner M., Guntinas-Lichius O., Jungehuelsing M., Sloots T., Ablashi D.V., Krueger G.R. Human herpes-virus type 8 in salivary gland tumors. J Clin Virol 2000; 16(3): 239–246.
8. Samonis G., Mantadakis E., Maraki S. Orofacial viral infections in the immunocompromised host. Oncol Rep 2000; 7(6): 1389–1394.
9. Zhao J., Fan H., Mu G., Shen X., Cheng X. Detection of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA in salivary glands by the polymerase chain reaction. Chin Med Sci J 1997; 12(2): 126–128.
10. Holt R.D., Wilson M., Musa S. Mycoplasmas in plaque and saliva of children and their relationship to gingivitis. J Periodontol 1995; 66(2): 97–101.
11. Сепиашвили П.И., Балмасова И.П. Иммунные синапсы: от теории к клинической практике. Молекулярная медицина 2008; 1: 14–21.
12. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. М: ВИНТИ; 2001; 220 с.

References

1. Shevchenko Yu.L., Onishchenko G.G. *Zhurnal mikrobiologii — Microbiology Journal* 2001; 2: 94–104.
2. Shenderov B.A. *Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie. Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii*. T. 1 [Medical microbial ecology and functional nutrition. Human

and animal microflora and its functions. Vol. 1]. Moscow: Izdatel'stvo «GRANT™»; 1998; 288 p.

3. Granitov V.M. *Herpesvirusnaya infektsiya* [Herpesvirus infection]. Moscow: Meditsina; 2001; 82 p.

4. Contreras A., Nowzari H., Slots J. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15(1): 15–18.

5. Frémont M., Metzger K., Rady H., Hulstaert J., De Meirleir K. Detection of herpesviruses and parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients. *In Vivo* 2009; 23(2): 209–213.

6. Hickey D.K., Aldwell F.E., Beagley K.W. Oral immunization with a novel lipid-based adjuvant protects against genital chlamydia infection. *Vaccine* 2010; 28(7): 1668–1672.

7. Klussmann J.P., Muller A., Wagner M., Guntinas-Lichius O.,

Jungehuelsing M., Sloots T., Ablashi D.V., Krueger G.R. Human herpes-virus type 8 in salivary gland tumors. *J Clin Virol* 2000; 16(3): 239–246.

8. Samonis G., Mantadakis E., Maraki S. Orofacial viral infections in the immunocompromised host. *Oncol Rep* 2000; 7(6): 1389–1394.

9. Zhao J., Fan H., Mu G., Shen X., Cheng X. Detection of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA in salivary glands by the polymerase chain reaction. *Chin Med Sci J* 1997; 12(2): 126–128.

10. Holt R.D., Wilson M., Musa S. Mycoplasmas in plaque and saliva of children and their relationship to gingivitis. *J Periodontol* 1995; 66(2): 97–101.

11. Sepiashvili R.I., Balmasova I.P. *Molekulyarnaya meditsina — Molecular Medicine* 2008; 1: 14–21.

12. Khaitov R.M. *Fiziologiya immunnoy sistemy* [Physiology of immune system]. Moscow: VINITI; 2001; 220 p.