

Э. Д. Сурдина, В. А. Исаков, А. В. Цимбалистов, М. А. Смирнова, Т. В. Шмелева

ЭНТЕРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ХРОНИЧЕСКИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет;
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова;
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и связанное с этим развитие вирусологии, энтеровирусная инфекция является одной из трудноразрешимых проблем медицины. До сих пор мы не располагаем средствами специфической профилактики и этиотропной терапии большинства заболеваний, вызванных данной группой вирусов [1].

Энтеровирусы (ЭВ) — РНК-геномные вирусы с размерами вириона 25–35 нм. В эту группу входят полиовирусы, вирусы Коксаки А, Коксаки В, ЕСНО и несколько неклассифицированных вирусов человека. В настоящее время всего выделено 87 серотипов, 64 из них патогенны для человека [2, 3]. Некоторые представители энтеровирусов имеют повсеместное распространение.

Известно, что в основном ЭВ попадает в организм человека через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Кроме того, инфицирование возможно аэрогенным и вертикальным путем, т. е. трансплацентарно. Попадая в организм, вирусы размножаются, а затем, при неблагоприятных условиях, поражают различные органы и ЦНС. Первично ЭВ размножаются в эпителии слизистой оболочки рта (СОР), глотки, тонкой кишки, в лимфоидных тканях кольца Пирогова–Вальдейера и пейеровых бляшках. Затем возбудитель проникает в кровоток. При образовании сывороточных антител дальнейшее диссеминирование возбудителя прекращается. В противном случае развивается вторичная вирусемия, возбудитель попадает в различные органы и системы. Считается, что ЭВ стимулируют апоптоз клеток [4].

ЭВ обладают широким спектром патогенности, что объясняется их способностью репродуцироваться в эпителии, клетках соединительной ткани, в частности, фибробластах, лимфоцитах, эндотелиоцитах, миоцитах, кардиомиоцитах и нервных клетках. Данные вирусы обладают большой изменчивостью [5–7], что затрудняет как диагностику энтеровирусной инфекции, так и лечение таких больных, так как один и тот же вирус может вызывать различные клинические формы болезни.

Исследованиями Л. Б. Митрофановой [8] при неактивной фазе ревматизма иммуногистохимическим методом выявлено в сердечной мышце присутствие ЭВ в 57% случаев, при активной — в 100%. При сравнении полученных данных с результатами исследования этих же клапанов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусы обнаруживали в 4,5 раза реже, что автор связывает с мутациями генов мишени, самого вириона в процессе инфекции, а также с особенностями забора и хранения материала.

Во всех случаях при наличии ЭВ в клапанах наблюдали: либо тяжелое, не купирующееся терапией активное течение ревматизма, либо тяжелое течение послеоперационного периода с гнойными осложнениями (медиастинит, остеомиелит и др.). При

этом автор подчеркивает, что назначение противовирусных препаратов и иммуномодуляторов дополнительно к хирургическому и антибактериальному лечению больных приводит к положительной динамике.

Ряд исследователей предполагает, что ЭВ могут стимулировать память Т- и В-лимфоцитов к М-протеину стрептококков во время предыдущей инфекции, что приводит к аутоиммунной реакции, в частности, разрушению клапанов [9]. ЭВ могут приводить также к рестимуляции аутореактивных Т-клеток, т. е. являются суперагентами для их активации. Например, доказана перекрестная реакция между вирусами, М-протеином стрептококка и миозином кардиомиоцитов.

В. Я. Плоткиным с соавторами проведены исследования [10], свидетельствующие о наличии в периферической крови антигенов ЭВ у 12,9% больных неосложненным инфарктом миокарда (ИМ), 36,4% пациентов осложненным ИМ и в 57,1% случаев в ткани сердечной мышцы больных ИМ, умерших от кардиогенного шока и разрыва миокарда. Кроме того, исследование функции эндотелия и серологическая диагностика крови на наличие ЭВ у больных инфарктом ИМ показали, что ЭВ инфекция у больных ИМ является одной из причин развития дисфункции эндотелия и усиливает эту дисфункцию у больных ИМ вне зависимости от тяжести течения заболевания.

Известно, что взаимодействие инфекции и макроорганизма запускает цепь иммунопатологических реакций, приводящих к повреждению собственных тканей, появлению аутоантител и хронизации патологических процессов.

Между тем, в полости рта, первом отделе ЖКТ, сосуществуют до 700 видов микроорганизмов [11]. При благоприятной эндозкологической ситуации и отсутствии дисбиозов патологических изменений на слизистой оболочке не происходит. Большинство воспалительных заболеваний в полости рта — результат воздействия эндогенной неспецифической инфекции [12].

Участие ЭВ в развитии стоматологических заболеваний пока изучено недостаточно. Известно, что вирус Коксаки типа А может являться причиной возникновения герпангины и вирусных стоматитов, клинически иногда маскирующихся под герпетическую инфекцию. Для энтеровирусных поражений характерны пузырьковые высыпания на СОР, но они могут быть и на коже конечностей. Данные заболевания встречаются, главным образом, у детей. Впоследствии у них возможно развитие язв во рту, связанных с продромой вируса в верхних дыхательных путях. Однако вышеперечисленная патология встречается редко. На стоматологическом приеме гораздо чаще приходится сталкиваться с такими длительно текущими, со склонностью к рецидивированию заболеваниями полости рта, как генерализованный пародонтит (ГП) и красный плоский лишай (КПЛ).

ГП развивается на фоне общего и местного иммунодефицитного состояния под воздействием инфекционных агентов и сопровождается нарушениями микроциркуляции, что приводит к инициации деструктивных процессов в тканях пародонта вплоть до утраты зубов [13].

Тяжелые формы течения заболевания сопровождаются ослаблением клеточного звена иммунитета: уменьшается число Т-лимфоцитов и угнетается их функциональная активность. Нарушается хемотаксис гранулоцитов, ослабевает их способность к фагоцитозу. Гранулоциты при ГП тяжелой степени имеют низкую активность ферментов гликолиза и тканевого дыхания.

Способность фибробластов к пролиферации при прогрессировании пародонтита снижается, волокнистый компонент соединительной ткани образуется ими в недостаточном количестве. Эти изменения расцениваются как недостаточность репаративного

компонента воспалительной реакции. Таким образом, пародонтит развивается как незавершенное хроническое воспаление без естественного устранения флогогенного агента и «правильного» репаративного конца [14].

КПЛ — хроническое иммунопатологическое заболевание кожи и слизистых оболочек, основным клиническим признаком которого являются высыпания узелкового характера с нарушением кератинизации. При изучении иммунитета у больных КПЛ было установлено, что в ранней фазе в пограничной зоне эпителия и собственной пластинке определяется накопление CD4+ Т-лимфоцитов-регуляторов, а в зрелых поражениях наблюдается отчетливая тенденция к повышению количества местных CD8+ лимфоидных клеток, являющихся цитотоксическими. Патогенез болезни включает ускоренную гибель клеток базального слоя [15].

До конца невыясненная этиология, присоединение аутоиммунного компонента и хронизация воспаления, безусловно, усложняют терапию заболеваний. Данное обстоятельство диктует поиск ранее невыявленных этиопатогенетических факторов.

В связи с этим целью исследования явилось выяснение участия ЭВ в развитии хронических воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта и пародонта.

Методы. Так как рядом авторов подтвержден факт персистенции ЭВ при воспалительных заболеваниях сердечной мышцы и аутоиммунном воспалении суставов, мы выборочно обследовали больных с обозначенной соматической патологией.

На основании клинико-рентгенологических методов исследования челюстно-лицевой области у этих больных были диагностированы ГП средней степени или сетчатая форма КПЛ.

Наличие заболеваний ЖКТ намеренно не учитывалось.

На базе лаборатории патоморфологии Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова проведено выборочное иммуногистохимическое исследование с антителами к антигену VP1-энтеровирусов слизистой оболочки рта. Были изучены парафиновые срезы биоптатов СОР с использованием реактивов фирмы ДАКО (Дания). В качестве биоптата больных ГП для иммуногистохимического исследования иссекали десневые сосочки; у больных КПЛ биоптатом являлся небольшой фрагмент (0,3×0,3 см в диам.) слизистой оболочки щеки в области высыпания папул.

Всего было проведено 7 исследований. В 5 случаях мы изучали биоптаты СОР с КПЛ или ГП кардиологических и ревматологических больных в возрасте от 42 до 56 лет. Для сравнения были взяты еще 2 случая: биоптат здоровой десны 13-летнего подростка без признаков стоматологической, сердечной и суставной патологии; и биоптат слизистой оболочки щеки больного КПЛ, также без сердечной и суставной патологии в возрасте 45 лет.

Среди исследуемых было четверо женщин и трое мужчин.

Результаты исследования. Анализируя результаты иммуногистохимического исследования СОР (табл. 1), необходимо отметить, что в первых четырех наблюдениях, объединенных наличием ГП средней тяжести и воспалительной патологией тканей сердца, отмечена экспрессия ЭВ (рис. 1) в эндотелиоцитах сосудов десны от 59% (при ревматическом комбинированном пороке сердца) до 92% (при инфекционном миокардите); экспрессия ЭВ в фибробластах десны от 47% (при инфекционном миокардите) до 86% (при кальцинозе аортального клапана) и экспрессию ЭВ в лимфоцитах десны от 27% (при ревматическом комбинированном пороке митрального клапана) до 53% (при кальцинозе аортального клапана). Казалось бы, такие данные можно расценивать как несомненное участие ЭВ в развитии ГП. Однако сравнительные исследования здоровой десны у подростка без сердечной и суставной патологии (5-е наблюдение) показало

почти такие же результаты: в эндотелиоцитах сосудов здоровой десны экспрессия ЭВ определялась в 65%, в фибробластах десны — в 57% и лимфоцитах десны — в 40%.

6-е наблюдение — исследование слизистой оболочки (СО) щеки при КПЛ (сетчатой форме) на фоне ревматоидного артрита показало экспрессию ЭВ в эндотелиоцитах сосудов в 95%, в фибробластах слизистой щеки в 90% и в лимфоцитах — в 80% (рис. 2). Между тем в 7-м наблюдении (СО щеки при КПЛ без сердечной и суставной патологии) исследование определило достоверно меньшее персистирование ЭВ ($p < 0,05$): в 46% — экспрессия в сосудах эндотелиоцитов, в 17% — в фибробластах и 5% в лимфоцитах СО щеки (рис. 3).

Таблица. Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов СОР на энтеровирусы

№ наблюдения, диагнозы	Экспрессия антигенов энтеровирусов (%) в		
	эндотелиоцитах	фибробластах	лимфоцитах
1. СО десны на фоне ГП и миокардита	92	57	34
2. СО десны на фоне ГП и первичного инфекционного эндокардита	87	47	37
3. СО десны на фоне ГП и кальциноза аортального клапана	75	86	53
4. СО десны на фоне ГП и ревматического комбинированного порока митрального клапана	59	64	27
5. СО десны без местной, сердечной и суставной патологии	65	57	40
6. СО щеки с КПЛ на фоне ревматоидного артрита	95	90	80
7. СО щеки с КПЛ без сердечной и суставной патологии	46	17	5

Обсуждение. Как было отмечено ранее, вирусная персистенция в организме — свидетельство иммунологической недостаточности, которая способствует активизации оппортунистической микрофлоры, развитию инфекционного воспаления и его хронизации.

В проведенном нами исследовании во всех 7 наблюдениях на слизистой оболочке рта были выявлены энтеровирусы. При этом высокая степень экспрессии ЭВ зафиксирована у больных ГП и инфекционным эндокардитом, миокардитом, кальцинозом аортального клапана и ревматическим пороком митрального клапана. В большей степени вирусы определялись в эндотелиоцитах сосудов и фибробластах, в меньшей степени — в лимфоцитах соединительной ткани.

С одной стороны, наше исследование СОР подтвердило исследования авторов, которые изучали персистирование ЭВ в миоцитах, кардиомиоцитах и лимфоидной ткани. Благодаря этим работам стало известно о высокой инфицированности вирусами Коксаки лиц с миокардитами, кардиомиопатиями и пороками сердца [16].

6-е и 7-е наблюдения усиливают впечатление, так как экспрессия лимфоцитов десны при КПЛ на фоне ревматоидного артрита достигает 80%, а в случае КПЛ без сердечной и суставной патологии уменьшается до 5%.

Однако 5-й случай изучения экспрессии ЭВ в тканях здоровой десны подростка без явлений ГП и КПЛ (в эндотелиоцитах — 65%, в фибробластах — 57%, в лимфоцитах — 40%) дает право усомниться в роли ЭВ как непосредственного этиопатогенетического фактора в развитии указанных воспалительных заболеваниях СОР.

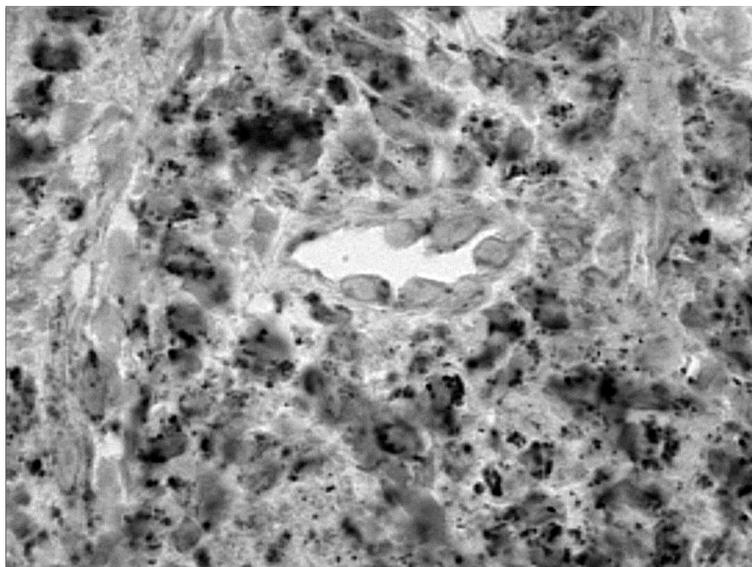


Рис. 1. Наблюдение № 3. Генерализованный пародонтит, кальциноз аортального клапана. Десна. Антитела к VP1-энтеровирусам (ДАКО), x1000.

Экспрессия энтеровирусом в 75% эндотелиоцитов сосудов, 86% фибробластов и 53% лимфоцитов.

Несомненным является то, что иммуногистохимический метод исследования позволил нам выявить персистенцию ЭВ у всех больных. При этом в шести из семи случаях ЭВ определен в биоптатах при хронических воспалительных заболеваниях СОР.

Факт высокой экспрессии ЭВ в случае «без патологии» может говорить как о ведущей роли заболеваний ЖКТ (гастриты, заболевания печени, энтероколиты и др.), так и о латентном вирусоносительстве и латентном размножении ЭВ, в частности, в эндотелиоцитах, фибробластах, лимфоцитах у больных, относящихся к группе риска, у которых на фоне нарастающей иммунологической недостаточности могут появиться воспалительные заболевания. Возможно, высокий уровень экспрессии антигенов ЭВ в различных клетках СОР является маркером иммунологической недостаточности, в частности, несостоятельности факторов неспецифической резистентности организма, в связи с чем создаются условия для длительной персистенции ЭВ, а в ряде случаев клинической манифестации инфекции.

Однако для выявления достоверных результатов, определения роли ЭВ в появлении воспаления СОР и его хронизации, а также изучения особенностей и закономерностей этиопатогенеза заболеваний слизистой оболочки рта, протекающих на фоне ЭВ инфекции, необходимо проведение дополнительных исследований, включающих определение сывороточных антител к ЭВ, интерферонового статуса и других иммунологических показателей (на системном и местном уровнях). Полученные результаты позволят прояснить роль ЭВ в развитии воспалительных заболеваний и внести коррекцию в план комплексного лечения больных хроническими воспалительными заболеваниями пародонта и СОР с возможным назначением препаратов противовирусного действия.

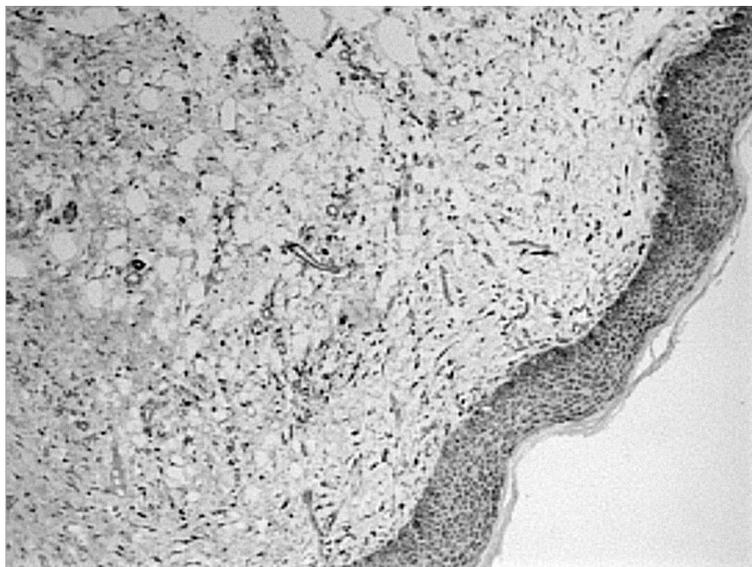


Рис. 2. Наблюдение № 6. Красный плоский лишай, ревматоидный артрит. Слизистая оболочка щеки. Антитела к VP1-энтеровирусам (DAKO), x400.

Экспрессия энтеровирусом в 95% эндотелиоцитов сосудов, 90% фибробластов и 80% лимфоцитов.

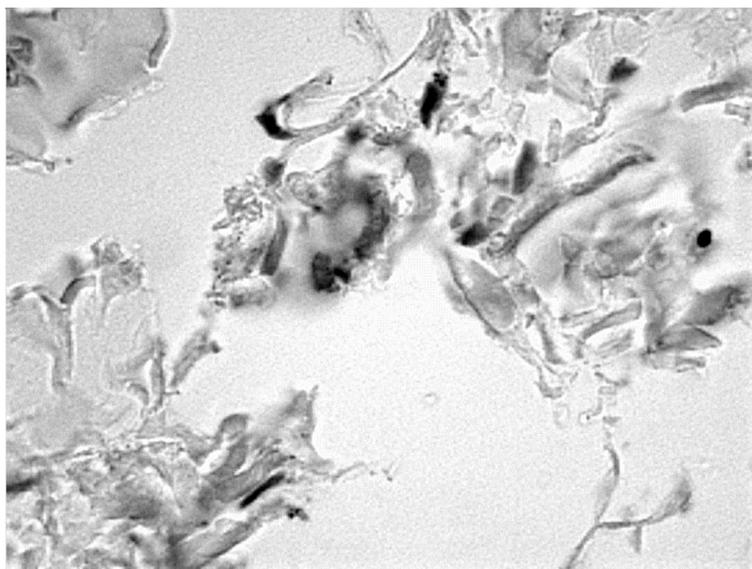


Рис. 3. Наблюдение № 7. Красный плоский лишай. Слизистая оболочка щеки. Антитела к VP1-энтеровирусам (DAKO), x1000.

Экспрессия энтеровирусом в 46% эндотелиоцитов сосудов, 17% фибробластов и 5% лимфоцитов.

Литература

1. *Караков К. Г.* Поражения при герпесвирусной и энтеровирусной инфекциях / К. Г. Караков, С. М. Безроднова, Н. В. Шацкая, О. Ю. Хореев. Ростов-на-Дону, 2007. 170 с.
2. *Букринская А. Г., Жданов В. М.* Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991. 255 с.
3. *Gauntt C. J.* The possible role of virus variants in pathogenesis // *Coxsackieviruses: a general Update: intertious Agents and Pathogenesis*. New York: Plenum Publ. Corp., 1988. Vol. 1. P. 159–179.
4. *Kawasaki S., Naitoch Y., Takagaki Y. et al.* Two cases of *Aspergillus* endocarditis after cardiac surgery in childhood // *Kyobu Geka*. 1996. Vol. 49, № 8, Suppl. P. 673–676.
5. *Kingel K., Rieger P., Mall G. et al.* Visualization of enteroviral replication in myocardial tissue by ultrastructural in situ hybridization: identification of target cells and cytopathic effects // *Lab. Invest.* 1998. Vol. 78. P. 1227–1237.
6. *Melnick J. F.* Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses // *Virology*. 3rd. New York: Raven Press, 1996. P. 656–712.
7. *Zhang H., Li Y., Peng T. Q. et al.* Localization of enteroviral antigen in myocardium and other tissues from heart muscle disease by an improved immunohistochemical technique // *J. Histochem. Cytochem.* 2000. Vol. 48. P. 579–584.
8. *Митрофанова Л. Б.* Клапанные пороки сердца. Новый взгляд на этиологию, патогенез, морфологию. СПб.: Медицинское издательство, 2007. 192 с.
9. *Cunningham M. W.* T-cell mimicry in inflammatory heart disease // *Molecular Immunology*. 2004. Vol. 40. P. 1121–1127.
10. *Плоткин В. Я.* Энтеровирусы и функция эндотелия в остром периоде инфаркта миокарда. Сообщение 3 / В. Я. Плоткин, В. Л. Воронель, З. А. Заринова, Е. А. Мурина, М. А. Тимошина, Н. Н. Хромов-Борисов // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина*. 2008. Вып. 4. С. 3–13.
11. *Rotstein I., Simon J. H.* The endo-perio lesion: a critical appraisal of the disease condition // *Endodontic Topics*. 2006. Vol. 13. P. 34–56.
12. *Мюллер Х.-П.* Пародонтология. Львов: ГалДент, 2004. 256 с.
13. *Сурдина Э. Д.* Состояние пульпы интактных зубов при генерализованном пародонтите тяжелой степени: Автореф. дис. . . канд. мед. наук. СПб., 2007. 21 с.
14. *Чурилов Л. П.* Механизмы развития стоматологических заболеваний. Клиническая патофизиология для стоматологов. Уч. пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. 534 с.
15. *Рабинович О. Ф., Ханукова Л. М.* Особенности иммунного статуса больных красным плоским лишаем // *Труды V съезда Стоматол. Асс. России*. М., 1999. С. 206–208.
16. *Li Y., Bourlet Th., Andreoletti L. et al.* Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 231–234.

Статья поступила в редакцию 22 января 2010 г.