

УДК 616.314.17-002.2.07:616.16-031:611.315-076.4

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХРОНИЧЕСКИХ ГИНГИВИТОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ АМИЛОИДОЗОМ. ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА

З.К. КОЗЫРЕВА, Г.В. ТОБОЕВ, К.М. КОЗЫРЕВ\*

Болезни пародонта следует изучать применительно к каждой нозологической форме с учетом роли местных или общих факторов риска, взаимодействие которых нередко приводит к генерализованным поражениям анатомических образований полости рта [2, 3]. Под этим подразумеваются все патологические процессы, возникающие в пародонте и характеризующиеся поражением одной, нескольких, или всех его анатомо-функциональных составляющих (зуба, периодонта, альвеолярной части челюсти и слизистой оболочки десны). Патологические процессы, возникающие в них, могут приводить к структурно-функциональным нарушениям жевательного аппарата, что способствует потере большого числа зубов и соматическим расстройствам и изменению реактивности организма [18, 20, 22]. К основным патогенетическим факторам риска возникновения болезней пародонта относят: аномалии прикрепления мягких тканей к альвеолярному отростку, дефекты зубных рядов, нарушение функции жевания [4–5,17], наследственная предрасположенность. Правильный подход к лечению болезней пародонта с позиций выявления, ранжирования и устранения факторов риска может способствовать резкому увеличению эффективности их профилактики [16,19]. Каждый фактор риска, как правило, имеет конкретный, направленный на его устранение способ борьбы, что позволяет для пациента индивидуализировать лечебные и профилактические меры в зависимости от набора имеющихся факторов риска, хотя каждый из этих факторов имеет определенную вероятность и уровень информативности по отношению к возможности возникновения заболевания [7, 9].

Поиск лекарственных средств для профилактики и комплексного лечения гингивитов, является важной задачей медицины вследствие значительной их распространенности при низкой эффективности методов лечения [21]. Не постулируя вероятность полного излечения больных гингивитами и не исключая ятрогении из-за длительного применения различных фармакологических средств, исследователи продолжают вести поиск возможностей, способствующих решению поставленной задачи.

Для этой цели использован уникальный по своим свойствам и широте использования фармакологический препарат 3 - (2,2,2 - триметилгидразиний) пропионат – милдронат (М), который по своей химической структуре является азоаналогом γ-бутиробетаина – естественного метаболита в цепи биосинтеза карнитина [15]. Способствуя расширению микроциркуляторного звена системы кровообращения, М уменьшает плазматическое пропитывание стенок сосудов, снижает выход плазменных белков в тканевые пространства, предупреждая отеки. В литературе по клинико-морфологическим исследованиям важнейших стоматологических заболеваний имеются лишь единичные сообщения, касающиеся применения М при болезнях пародонта [12–13], что в значительной степени предопределил выбор этого лекарственного препарата для лечения хронических гингивитов.

**Цель** – морфо-функциональное подтверждение положительного влияния милдроната на больных различными формами хронического гингивита, в том числе осложненных амилоидозом.

**Материал и методы.** С применением морфологических и морфометрических [1] методов исследовались биоптаты десен 180 больных обоего пола (100 м и 80 ж) в возрасте от 30 до 70 лет с диагнозом хронический катаральный гингивит (75 больных), хронический язвенный гингивит (45 больных) и хронический гипертрофический гингивит (60 больных)\*\*. Клиническую степень тяжести хронического гингивита устанавливали с помощью общепринятых парадонтальных индексов.

Для патоморфологического исследования брали образцы слизистой оболочки десны размером 3×3 мм, иссекаемые при удалении зубов или их корней по строгим медицинским показаниям с целью санации полости рта и дальнейшего ортопедиче-

ского или ортодонтического лечения. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, после гистологической проводки заливали в парафин, срезы толщиной 5–6 микрон окрашивали гематоксилином и эозином, шифф-реактивом, по Браше, толуидиновой синькой. Для выявления амилоида применялись красный конго, тиазинный красный, тирофлавин-Т. Окраска периферических нервов и нервных окончаний производилась по методу Бишьовского – Лаврентьева, ретикулярная строма импрегнировалась по Футу, эластические волокна окрашивались резорцин-фуксином по Вейгерту. Для лечения хронических гингивитов впервые применен М в виде внутривенных инъекций 10% раствора по 10 мл 1 раз/сут. в течение 2 недель и после месячного перерыва – в капсулах по 0,25 г 2 раза/сут. на протяжении месяца.

**Результаты исследования.** Морфо-функциональный анализ результатов исследования хронического гингивита показал, что сосуды микроциркуляторного русла реагируют изменениями, характерными для каждой из степеней выраженности процесса.

При хроническом катаральном гингивите средней тяжести течения макроскопически отчетливо прослеживались участки уплотнения и ослизнения эпителиальной выстилки, явления реактивных изменений десен в виде ярко выраженной гиперемии отека и очагового разрыхления слизистой оболочки (рис.1). Микроскопически выявлялись полнокровные сосуды с резко выраженным плазматическим пропитыванием их стенок и периваскулярный отек, сопровождавшиеся накоплением гликозаминогликанов в стенках и вокруг сосудов системы микроциркуляции с четко выраженной альфа-, гамма- и бета-метахроматической реакцией измененных гистоструктур десен. При тяжелой степени заболевания отмечались выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, мукоидное и фибриноидное набухание десен вплоть до очагового фибриноидного некроза стромально-сосудистых структур. Очаговая десквамация многослойного плоского эпителия шла с гиперемией пораженных подэпителиальных участков с кровоизлияниями, лимфостазами, отеком, некробиотическими изменениями, на фоне которых имелись очаги вялой репаративной активности. Имелись полнокровные артериолы и венулы, приобретающие причудливые формы из-за их штопорообразной извитости и неравномерных аневризматических расширений стенок, гемо- и лимфостазы, рост числа артерио-венозных анастомозов.

Выявлена гидропическая дистрофия эндотелиоцитов и перитотии, отложение базальной мембраны сосудов микроциркуляторного бассейна (прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул) за счет коллагенизации ретикулярных и эластических волокон, расширение и отек периваскулярных пространств. У 25 % больных хроническим язвенным гингивитом тяжелой степени заболевания выявлялись дистрофические, некробиотические, гнойно-некротические, десквамативные и атрофические изменения многослойного плоского эпителия, базальной мембраны и стромально-сосудистых гистоструктур пораженных десен. В местах язвенных дефектов десен, имелся гнойно-некротический экссудат, богатый нейтрофилами с примесью гемолизированных эритроцитов, фрагментов дегенеративно измененных коллагеновых и ретикулярных волокон. В цитоплазме гипертрофированных макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, наряду с некротическими массами имелись конгломератные субстанции. По краям язвенных дефектов и вокруг них было отложение гемоглобиновых (гемосидерин, гематоидин) пигментов.



Рис. 1. Хронический катаральный гингивит. Гиперемия, отек и разрыхление десен, способствующих, как бы погружению зубов, обильно покрытых зубным налетом в наползающую на них слизистую оболочку

На фоне гиперемии, отека, очагового разрыхления эпителия, макрофагальной пассивности и вяло образующихся грануляций язвенных дефектов (достоверные критерии угнетения иммунитета), имелись эпителиоидно-клеточные скопления с примесью

\* Северо-Осетинская ГМА, 362019 г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.  
\*\* Сбор материала (биоптаты десны волонтеров) производился в 1-й стоматологической поликлинике г. Владикавказа, РСО-Алания совместно с ассистентом кафедры челюстно-лицевой хирургии СОГМА, к.м.н. Г.В. Тобоевым

гистиоцитов, фибробластов и апоптозных телец, напоминающих увядающие гранулемы, местами прораставшие примитивными кровеносными и лимфатическими микрососудами. В участках клеточных скоплений была грубая сеть аргирофильных, дистрофически измененных ретикулярных и эластических волокон.



Рис. 2. Хронический гипертрофический гингивит. Больная 58 лет, длительное время по роду профессии, имела контакт с кислотами и щелочами. На фоне ярко выраженной гиперемии, кровоточивости, отека и разрыхления десен, наблюдается обильное разрастание грануляций, циркулярно охватывающих пораженные зубы



Рис. 3. Фиброзная форма хронического гипертрофического гингивита. Гипертрофия и уплотнение десневого края и десневых сосочков. Дёсна более чем на 2/3 покрывают коронки передних зубов верхней и нижней челюсти



Рис. 4. Хронический катарально-язвенный гингивит после проведения монотерапии милдронатом. Отмечена высокая регенераторная активность слизистой оболочки десен, выразившаяся в полной эпителизации язвенных дефектов, уменьшении катаральных проявлений и реактивных изменений слизистой оболочки десен

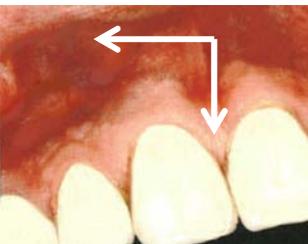


Рис. 5. Хронический гипертрофический гингивит после проведения монотерапии милдронатом. Наблюдается очищение зубов от зубного налета, уменьшение гиперемии и отека десневых сосочков, их укорочение. Уменьшение признаков дистрофии и циркуляторных изменений слизистой оболочки десен

При всех формах гингивитов, отмечались дегенеративные изменения нервных волокон в виде их грубой деформации, шпорообразной извитости, колбо- и булавовидных утолщений, фрагментации и распада осевых цилиндров, обрывов миелиновой оболочки и натек миелина (рис.6–8). Эти изменения нервных проводников десны наиболее четко выявлялись при хронической язвенной и гипертрофической форме поражения десен, в биоптатах которых чаще всего обнаруживался амилоид.

Сопоставление полученных данных с литературными позволяет констатировать значение нервного и сосудистого звена [6] в патогенезе хронических гингивитов. При тяжелом течении хронического гипертрофического гингивита (отечная и фиброзная формы) десна покрывала коронку зуба в среднем на 2/3 с преобладанием в ней процессов пролиферации. Отечная форма характеризовалась гипертрофией десны с глянцево-синюшной поверхностью ее, кровоточивостью и образованием ложных зубодесневых карманов, но эпителиальное прикрепление при этом не нарушалось; назубные и поддесневые зубные отложения

Фиброзная форма хронического гипертрофического гингивита морфологически проявлялась ороговением эпителия по типу паракератоза, утолщением его и пролиферацией, уплотнением стенок сосудов, редкими очагами воспалительной инфильтрации без признаков нарушения эпителиального прикрепления. В отдельных случаях обострения процесса, на фоне гипертрофии и уплотнения десневого края и десневых сосочков, отмечались гиперемия, отек и очаговое разрыхление десен (рис. 2, 3). Выявлялись очаговая гиперплазия и конгофилия многослойного плоского эпителия с признаками гидропической дистрофии и десквамации эпителия, гиперемия, плазматическое пропитывание стенок сосудов, периваскулярный отек, лимфостазы. Определялись очаги разрыхления, сглаживания и исчезновения поперечной исчерченности, гомогенизация, мукоидное и фибриноидное накопление коллагеновых волокон, лимфо-гистиоцитарная инфильтрация парапластической субстанции. Огрубение и конгофилия базальной мембраны слизистой оболочки десны сопровождалась коллагенизацией ретикулярных волокон, очаговой облитерацией сосудов микроциркуляторного русла в связи с гиперплазией миоцитов стенки сосудов и пролиферацией эндотелиоцитов.

В большинстве случаев (78%) фиброзной формы гипертрофического гингивита, в сосудисто-стромальных структурах десны определялись люминесцирующие конгофильные фибриллярные белки амилоида. При хроническом катаральном и хроническом язвенном гингивитах, величины накопления амилоидного вещества в десне оказались существенно ниже – 51 и 58% соответственно, что, по-видимому, объясняется степенью функциональной активности амилоидобластов, представленных гладкомышечными клетками сосудистой стенки, эндотелиоцитами, плазматическими клетками, фибробластами. Отсутствие корреляции между скоростью синтеза амилоида амилоидобластами, и темпом его фагоцитоза макрофагами, способствовало отложению субстрата в деснах, как известно, несущих большие функциональные нагрузки. Обладая химической инертностью и иммунологической толерантностью, амилоид не распознается линиями иммунокомпетентных клеток и не элиминируется, что способствует его распространению и быстрому накоплению во всех органах и системах, в т.ч., мягких тканях полости рта.

Безудержность накопления фибриллярных белков амилоида в десне, вероятнее всего, объясняется преобладанием пула амилоидобластов над макрофагами-амилоидокластами десны. Этот феномен преимущественного отложения амилоида в десне имеет важное диагностическое значение для прижизненной диагностики (биопсия десны) генерализованного амилоидоза.

Результаты повторных исследований десен пациентов после применения М, показали значительное уменьшение в них признаков воспаления и конгофилии, активацию морфологических признаков неспецифической резистентности и снижение накопления амилоидных фибрилл в мягких тканях полости рта, коррелирующее с четко выраженными признаками резорбции амилоида [8, 10–11]. Наряду с этим, в деснах отмечено значительное снижение дистрофических и экссудативных тканевых реакций – классических признаков воспаления (рис.4–5).

Важным морфологическим признаком отличия амилоидокластов (макрофагов, резорбирующих амилоид) от амилоидобластов (клеток, синтезирующих амилоид), являлось уменьшение отложения амилоида, или, нередко, полное его отсутствие вблизи амилоидокластов, проявляющееся в виде перичиттарного просветления и, при этом, значительного накопления амилоидположительных структур в цитоплазме амилоидокласта (достоверный критерий фагоцитарной активности). Для амилоидобластов феномен перичиттарного просветления не характерен, более того, вокруг них и внутриклеточно, постоянно выявлялись конгофильные субстанции различной степени измельченности, служившие доказательством синтетической активности клеток. Такая морфо-

функциональная оценка указанных клеточных элементов при различных формах хронических гингивитов дается впервые.

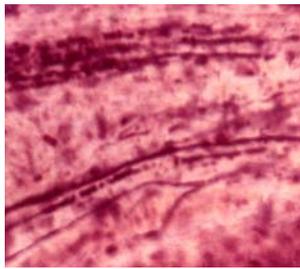


Рис. 6. Хронический катаральный гингивит. Фрагментация и распад осевых цилиндров нервных волокон. Отек и расширение периневральных пространств. Метод Бильшовского – Гросс в модификации Белецкого. ×400

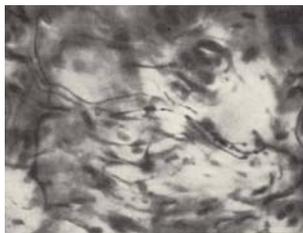


Рис. 7. Хронический язвенный гингивит. Колбо- и булавовидные утолщения нервных волокон. Аргентофилия и отек межзубочного вещества десны. Метод Бильшовского – Гросс. × 400



Рис. 8. Хронический гипертрофический гингивит. Выраженные дегенеративные изменения нервных волокон десны в виде их штопорообразной извитости, обрывов миелиновой оболочки и грубых натексов миелина. Метод Бильшовского – Гросс. × 400

**Выводы.** Милдронат способствует активации регенераторных процессов слизистой оболочки десны, выражающейся в уменьшении катаральных проявлений и реактивных изменений, полной эпителизации язвенных дефектов, значительном снижении десквамативных проявлений многослойного плоского эпителия и некотором уменьшении отложения амилоида в деснах, возможно, связанного с усилением фагоцитарной активности амилоидокластов. Морфо-функциональный анализ результатов исследования различных форм хронического гингивита показал, что нервные образования и сосуды микроциркуляторного русла десны реагируют комплексом изменений, характерных для каждой формы заболевания и степени выраженности процесса. Полученные морфологические и функциональные данные положительного влияния фармакологического препарата милдроната, могут служить обоснованием целесообразности его применения для лечения болезней пародонта.

#### Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Зиновьев А.С. и др. Клиническая патология орофациальной области и шеи. – Омск, 1999. – С.83–88.
3. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – М., 1989. – С. 272.
4. Канкянц А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта. – Ереван, 1998. – С.54–81.
5. Логинова А., Кречина Е. // Стоматол. – 1998. – №1. – С.25.
6. Михалева Л.М. и др. // Арх. пат. – 2002. – Т.64. – С. 45–48.
7. Рыбаков А.И., Иванов В.С. Клиника терапевтической

стоматологии. – М., 1980. – С.220–230.

8. Серов В.В., Шамов А.И. Амилоидоз. – М.: Медицина, 1977. – 291 с.
9. Симакова Т. и др. // Рос. стоматол.ж. – 2000. – №1. – С.35.
10. Сура В.В.и др. // Бюл. эксп. биол. – 1974. – № 12. – С.95.
11. Тихонова Г.Н., Чебышев А.П. // Бюл. эксперим. биол. – 1975. – №11. – С.108–110.
12. Тобоев Г.В., Козырев К.М. // Int. J. Immunorehabilitation. – 1998. – № 625 – С.161.
13. Тобоев Г.В. и др. // III междунар. конф. «Устойчивое развитие горных территорий». – Владикавказ, 1998. – С.539–541.
14. Чумаков А.А. Орофациальная патология: Уч. пособ. / Под редакцией О.В. Зайратьянца. – М.: МГМСУ, 2004. – 340с.
15. Шутенко Ж.В. и др. Биохимический механизм действия милдроната // Экспер. и клин. фармакол. – Рига, 1991. – Вып.19.
16. Bevilacqua M. // Ann.Rev.Immunol. – 1993. – Vol.11. – P.767.
17. Carranza F.A. // Clinical Periodontology. – Philadelphia, 1990. – P.1012.
18. Fujihashi K. et al. // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol.103. – P.422–430.
19. Lappin D.F. et al. // J. Clin. Periodontol. – 1999. – Vol.26. – P.183–192.
20. Meershaert V., Furie M.B. // J. Immunol. – 1995. – Vol.154, № 8. – P.4099–4112.
21. Newman M. // J. Periodontol. – 1985. – Vol.56. – P.734–742.
22. Wagner T. et al. // Cell. Immunol. – 1999. – Vol.191. – P.10.

#### PATHOGENESIS AND CLINICO-MORPHOLOGICAL EVALUATION OF CHRONIC GINGIVITIS INCLUDING COMPLICATED BY AMYLOIDOSIS. THE MILDRONATE INFLUENCE (EFFECT)

Z. K. KOZYREVA, G.V. TOBOEV, K.M. KOZYREV.

#### Summary

Morpho-functional aspects of different forms of chronic gingivitis including forms complicated by amyloidosis are considered. In the synthesis of fibrillar amyloid proteins the role of amyloidoblasts, involving of which in particular conditions may perform fibroblasts, endothelocytes, smooth muscle cells of vessels walls are identified. The possibility of a partial dissolving of amyloid in gum tissues after the mildronate monotherapy, probably through its influence mechanisms directly on amyloid and activation of amyloidoclasia – the process of seizure of substrate by amyloidoclasts.

**Key words:** mildronate monotherapy, amyloid

УДК616.98:578.826]-03622

#### СЛУЧАЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ

Е.В. ТАТАРИНОВА, Г.В. БУРМЫКИНА, В.Н. ЧАЩИНА,  
В.Г. САПОЖНИКОВ, В.В. БУРМЫКИН\*

Из 40 млн. ВИЧ инфицированных в мире около 3 млн. составляют дети в возрасте до 15 лет. По прогнозу к 2010 г. число ВИЧ-инфицированных в России составит 5-8 млн, в т.ч. и детей. [1–3, 5]. На 01.01.2005 г. в нашей стране зарегистрировано 305272 больных ВИЧ-инфекцией, СПИД диагностирован у 1285 человек, из них – 12727 ВИЧ-инфицированных детей. [4, 1]. В этой связи нам представляется интересным следующее клиническое наблюдение девочки 10 лет, находившейся на лечении в МУЗ «ДИБ №4 г. Тульы» с диагнозом: ВИЧ-инфекция в IV-Б стадии болезни.

При первом поступлении в МУЗ «ДИБ №4 г. Тульы» возраст больной девочки 10 лет. Ребенок от первой беременности, первых родов. Беременность протекала без особенностей. Девочка родилась в Калининграде. Ребенок воспитывается бабушкой. Со слов бабушки до рождения ребенка мать употребляла наркотики. Родители ребенка проживают за рубежом. Медицинская карта с момента рождения утеряна. В августе 2006 года ребенок был привезен бабушке на воспитание. В течение двух месяцев отмечалась диарея, подъем температуры, за медпомощью не обращались. С февраля 2007 года появился аденовирусный конъюнктивит, затяжное течение ОРВИ, бронхит, стоматит,

\* МУЗ Детская инфекционная больница №4 г. Тулы, каф. педиатрии ТулГУ