

С.Ю. Страхова,
профессор кафедры детской стоматологии

Л.Н. Дроботько,
к.м.н., доцент кафедры детской
стоматологии

МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Смесь лизатов бактерий (Имудон) в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта у детей

Резюме. Одной из наиболее актуальных проблем фармако-терапии в стоматологии детского возраста является лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта. Успех в лечении и профилактике различных заболеваний обусловлен появлением на фармацевтическом рынке новых высокоактивных препаратов. В данной статье рассмотрены особенности применения смеси лизатов бактерий при лечении острого герпетического стоматита у детей.

Ключевые слова: заболевания слизистой оболочки полости рта, лечение, смесь лизатов бактерий, дети

Summary. One of the most topical issues of pharmacotherapy in child age dentistry is the treatment of oral mucous tunic. The success of the treatment and prophylaxis of diseases is based on the availability of new high-active medications in market, the article analyzes the usage specificities of bacterial lysates mixes to cure acute dartrous stomatitis of children.

Key words: oral mucous tunic diseases, treatment, mix of bacterial lysates, children

В настоящее время наиболее часто встречающейся вирусной инфекцией детского возраста является герпетическая, что объясняется не только широкой распространенностью вируса простого герпеса, но и особенностями становления иммунной системы в развивающемся организме ребенка. Одна треть населения земного шара поражена герпетической инфекцией, и более половины таких больных за год переносят несколько атак инфекций, в том числе нередко с проявлениями в полости рта. Установлено, что инфицированность детей вирусом простого герпеса в возрасте от 6 месяцев до 5 лет составляет 60%, а к 15 годам — 90%. Аналогичная проблема характерна и для детской стоматологии, так как с каждым годом увеличивается заболеваемость детей острым (первичным) герпетическим стоматитом. Впервые на роль вируса простого герпеса при заболеваниях слизистой оболочки полости рта указал еще в начале XX в. Н.Ф. Филатов (1902). Он предположил возможную герпетическую природу самого распространенного у детей острого афтозного стоматита. Эти доказательства были получены позднее, когда в эпителиальных клетках пораженных участков слизистой оболочки полости рта стали обнаруживать антигены вируса простого герпеса (Виноградова Т.Ф., Кетиладзе Е.С., Мельниченко Э.М., 1972; и др.). По международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, последнего десятого пересмотра (МКБ-10, Женева, 1995) это заболевание классифицируется как острый герпетический стоматит (ОГС). ОГС не только занимает первое место среди всех поражений слизистой оболочки полости рта, но и входит в лидирующую группу среди

всей инфекционной патологии детского возраста. При этом у каждого 7—10-го ребенка ОГС очень рано переходит в хроническую форму с достаточно частыми рецидивами.

Вирус простого герпеса очень широко распространен в природе. Он вызывает различные заболевания центральной и периферической нервной системы, печени, других паренхиматозных органов, глаз, кожи, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, половых органов, а также имеет определенное значение во внутриутробной патологии плода. Нередко в клинике наблюдается сочетание различных клинических форм герпетической инфекции. ОГС характеризуется высокой контагиозностью среди неиммунных людей. Широкое распространение заболевания в возрасте от 6 месяцев до 3 лет объясняется тем, что в этом возрасте у детей исчезают антитела, полученные от матери через плаценту, и отсутствуют зрелые системы специфического иммунитета. Среди детей старшего возраста заболеваемость значительно ниже вследствие приобретенного иммунитета после перенесенной герпетической инфекции в ее разнообразных клинических формах.

В развитии герпетической инфекции, проявляющейся преимущественно в полости рта, большое значение имеют структура слизистой оболочки полости рта у детей разного возраста и активность местного тканевого иммунитета. Наибольшая распространенность ОГС в возрасте до 3 лет может быть обусловлена возрастными морфологическими особенностями, проявляющимися высокой проницаемостью в этот период гистогематических барьеров и низким уровнем реакций

клеточного иммунитета вследствие тонкости эпителиального покрова с невысоким уровнем гликогена и нуклеиновых кислот, рыхлостью и слабостью дифференциации базальной мембраны и волокнистых структур соединительной ткани — обильной васкуляризацией, высоким уровнем содержания тучных клеток с их низкой функциональной активностью и т.д. (Мергембаева Х.С., 1972).

Вопросы патогенеза ОГС в настоящее время изучены недостаточно. Во всех случаях вирусная инфекция начинается с адсорбции вирусных частиц и проникновения вируса в клетку. Дальнейшие пути распространения внедрившегося вируса по организму сложны и мало изучены. Существует ряд доказательств распространения вируса лимфогенным, гематогенным и невральным путями. В острый период стоматита у детей имеет место вирусемия. Большое значение в патогенезе заболевания имеют лимфатические узлы и элементы ретикулоэндотелиальной системы, что вполне согласуется с патогенезом последовательного развития клинических признаков стоматита (Никифорова И.Н., 1973). Появлению элементов поражения на слизистой оболочке полости рта предшествует лимфаденит разной степени выраженности.

При среднетяжелой и тяжелой клинических формах чаще развивается двустороннее воспаление подчелюстных лимфатических узлов, но в процесс могут вовлекаться и все группы шейных лимфоузлов. Лимфаденит при ОГС предшествует высыпаниям элементов поражения в полости рта, сопутствует всему течению болезни и остается в течение 7–10 дней после полной эпителизации элементов. В устойчивости организма к заболеванию и в его защитных реакциях играют роль как специфические, так и неспецифические факторы иммунной защиты. Исследования неспецифической иммунологической реактивности при ОГС выявили нарушения защитных барьеров организма, отражающие степень тяжести заболевания и периоды его развития. Среднетяжелая и тяжелая формы стоматита приводили к резкому угнетению естественного иммунитета, который восстанавливался через 7–14 дней после клинического выздоровления ребенка (Дроботько Л.Н., 1974).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Острый герпетический стоматит, как и многие другие инфекционные заболевания, протекает в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах. Развитие болезни проходит пять периодов: инкубационный, продромальный, развития болезни, угасания и клинического выздоровления. В периоде развития болезни можно выделить 2 фазы — катаральную и высыпания элементов поражения. В это время появляются симптомы поражения слизистой оболочки полости рта. Вначале появляется интенсивная гиперемия всей слизистой оболочки полости рта, а через сутки, реже двое, в полости рта, как правило, обнаруживаются элементы поражения.

Тяжесть ОГС оценивается по выраженности проявлений токсикоза и характеру поражения слизистой оболочки полости рта.

Легкая форма

Легкая форма ОГС характеризуется внешним отсутствием симптомов интоксикации организма, продромальный период клинически не проявляется. Болезнь начинается внезапно повышением температуры до 37–37,5°C. Общее состояние ребенка вполне удовлетворительное. Иногда в полости рта обнаруживаются незначительные явления воспаления слизистой оболочки носа, верхних дыхательных путей. Также в полости рта возникают явления гиперемии, небольшого отека, главным образом в области десневого края (катаральный гингивит). Длительность периода — 1–2 дня. Стадия везикулы обычно просматривается родителями и врачом, так как пузырек быстро лопается и переходит в афту. Афта — эрозия округлой или овальной формы с ровными краями и гладким дном с ободком гиперемии вокруг. 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 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 пораженных элементов в течение 2–3 дней сохраняются явления катарального гингивита, особенно в области фронтальных зубов верхней и нижней челюсти.

У детей, страдающих этой формой заболевания, как правило, отсутствуют изменения в крови, иногда только к концу болезни появляется незначительный лимфоцитоз. При этой форме болезни хорошо выражены защитные механизмы слюны (слабощелочной pH 7,4), что соответствует оптимальному состоянию. В период разгара болезни в слюне появляется противовирусный фактор интерферон (от 8 до 12 ед/мл). Снижение лизоцима в слюне не выражено. Естественный иммунитет при легкой форме стоматита страдает незначительно, а в период клинического выздоровления защитные силы организма ребенка находятся почти на уровне здоровых детей, т.е. при легкой форме ОГС клиническое выздоровление означает полное восстановление нарушенных защитных сил организма (рис. 1).

Среднетяжелая форма

Среднетяжелая форма ОГС характеризуется достаточно четко выраженными симптомами токсикоза и поражения слизистой оболочки рта во все периоды болезни. Уже в продромальном периоде ухудшается самочувствие ребенка, появляются слабость, капризы, ухудшение аппетита, может быть катаральная ангина или симптомы острой респираторной инфекции. Подчелюстные лимфатические узлы увеличиваются, становятся болезненными. Температура поднимается до 37–37,5°C.

По мере нарастания болезни в период развития заболевания (фаза катарального воспаления) температура достигает $38-39^{\circ}\text{C}$, появляются головная боль, тошнота, бледность кожных покровов. На пике подъема температуры, усиленной гиперемии и выраженной отечности слизистой высыпают элементы поражения как в полости рта, так и нередко на коже лица в предротовой области. В полости рта обычно от 10 до 25 элементов поражения. В этот период усиливается саливация, слюна становится вязкой и 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 $37-37,5^{\circ}\text{C}$. Однако последующие высыпания, как правило, сопровождаются подъемом температуры до прежних цифр. Ребенок не ест, плохо спит, нарастают симптомы вторичного токсикоза. В крови отмечается СОЭ до 20 мм/ч, чаще лейкопения, иногда незначительный лейкоцитоз. Палочкоядерные лейкоциты и моноциты в пределах верхних границ нормы, отмечаются также лимфоцитоз и плазмоцитоз. Нарастание титра герпетических комплексов связывающих антител обнаруживается чаще, чем после перенесения легкой формы стоматита.

Продолжительность периода угасания болезни зависит от сопротивляемости организма ребенка, наличия кариозных и разрушенных зубов, рациональности терапии. При неблагоприятных условиях происходит слияние элементов поражения, их последующее изъязвление,

появление язвенного гингивита. Эпителизация элементов поражения затягивается до 4–5 дней. Дольше всего сохраняются гингивит, резкая кровоточивость и лимфаденит. При среднетяжелом течении заболевания слюна становится более кислой, ее рН во время высыпаний понижается до нейтрального $6,96\pm 0,07$. Концентрация интерферона ниже, чем у детей с легким течением заболевания, не превышает 8 ед/мл и обнаруживается не у всех детей. Концентрация в слюне лизоцима падает больше, чем при легкой форме течения стоматита. Температура неизменной внешне слизистой оболочки полости рта соответствует температуре тела ребенка, тогда как температура элементов поражения в стадии дегенерации на $1,0-1,2$ градуса ниже. С началом регенерации и в период эпителизации температура элементов поражения повышается примерно на $1,8$ градуса и держится на более высоком уровне до полной эпителизации пораженной слизистой оболочки (рис. 2).

Тяжелая форма

Тяжелая форма ОГС встречается значительно реже прочих. В продромальный период у ребенка имеют место все признаки начинающегося острого инфекционного заболевания: апатия, адинамия, головная боль, кожно-мышечная гиперестезия и артралгия и др. Нередко наблюдаются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: бради- и 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, страдальческие запавшие глаза. Могут быть нерезко выраженный насморк, покашливание, несколько отечные и гиперемированные конъюнктивы глаз. Губы сухие, яркие, запекшиеся, в полости рта – слизистая отечна, ярко гиперемирована, резко выраженный гингивит. Через 1–2 суток в полости рта начинают появляться элементы поражения числом до 20–25. Часто высыпания в виде типичных герпетических пузырьков появляются на коже околоротовой области, век, конъюнктиве глаз, мочках ушей, на пальцах рук по типу панариция. Высыпания в полости рта рецидивируют, поэтому в разгар болезни у тяжелобольного ребенка их насчитывают около 100. Элементы сли-

ваются, образуя обширные участки некроза слизистой. 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 носа, дыхательных путей, глаз. В секрете из носа и гортани



Рис. 1. Легкая форма ОГС



Рис. 2. Среднетяжелая форма ОГС



Рис. 3. Тяжелая форма ОГС

обнаруживаются также прожилки крови, а иногда отмечаются носовые кровотечения.

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 ОГС обнаруживается лейкопения, палочкоядерный сдвиг влево, эозинофилия, единичные плазматические клетки, юные формы нейтрофилов. У последних очень редко наблюдается токсическая зернистость. В период реконвалесценции, как правило, определяются герпетические комплементсвязывающие антитела. В слюне отмечается слабощелочная среда с рН 6,55, которая затем может сменяться более выраженной щелочной реакцией с рН до 8,1–8,4. Интерферон обычно не обнаруживается, концентрация лизоцима резко падает. Период угасания болезни зависит от своевременного и правильного назначения лечения и от наличия в анамнезе ребенка сопутствующих заболеваний. Несмотря на клиническое выздоровление больного тяжелой формой ОГС, в период реконвалесценции имеются глубокие изменения гомеостаза (рис. 3).

ДИАГНОСТИКА

Диагноз «острый герпетический стоматит» ставится на основании клинической картины заболевания. Использование вирусологических и серологических методов диагностики в практическом здравоохранении затруднено. Это связано прежде всего со сложностью специальных методов исследования. Кроме того, результаты анализов становятся готовы в лучшем случае к концу заболевания, а обычно спустя некоторое время после выздоровления. Такая ретроспективная диагностика не может удовлетворить врача-клинициста.

В последние годы в медицине нашел большое применение метод иммунофлюоресценции (качественный анализ). Достаточно хорошая точность этого метода — около 79% совпадений диагноза ОГС по данным иммунофлюоресценции и по результатам вирусологических и серологических исследований — выводит его на ведущее место в диагностике заболевания. Суть иммунофлюоресцентного анализа заключается в обнаружении специфического свечения клеток плоского эпителия, полученных с элементов поражения методом соскоба и окрашенных флюоресцирующей противогерпетической сывороткой. Результаты готовы уже через 2,5–3 ч с момента забора материала, такая скорость делает метод этиологической экспресс-диагностики стоматита весьма перспективным. Точность анализа увеличивается, если материал для иммунофлюоресценции получают в первые дни высыпания элементов поражения в полости рта.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Тактика лечения больных ОГС должна определяться степенью тяжести заболевания и периодом его развития.

Комплексная терапия включает в себя общее и местное лечение. При среднетяжелом и тяжелом течении болезни общее лечение желательнее проводить вместе с врачом-педиатром. В связи с особенностями клинического течения в комплексе лечебных мероприятий важное место занимают рациональное питание и правильная организация кормления больного. Пища должна быть полноценной, т.е. содержать все необходимые питательные вещества, а также витамины. Поэтому необходимо включать в диету свежие овощи, фрукты, ягоды, соки. Перед приемом пищи необходимо обезболить слизистую оболочку полости рта 2–5% раствором анестезина или лидохлоргелем. Ребенку дают преимущественно жидкую или полужидкую пищу, не раздражающую воспаленную слизистую оболочку. Большое внимание необходимо уделять введению достаточного количества жидкости, это особенно важно при интоксикации. Во время еды следует давать натуральный желудочный сок или его заменители, так как при болях в ротовой полости рефлекторно падает ферментативная активность желез желудка. Местная терапия при ОГС имеет перед собой следующие задачи:

- снять или ослабить болезненные симптомы в полости рта;
- предупредить повторные высыпания элементов поражения (реинфекция);
- способствовать ускорению эпителизации элементов поражения.

С первого дня периода развития заболевания ОГС, учитывая этиологию заболевания, важное место должна занимать местная противовирусная терапия. С этой целью рекомендуется применять гели и мази на основе интерферона и ацикловира (мазь ацикловира, мазь герпферона, гель виферон). Названные лекарственные препараты рекомендуется применять многократно (3–4 раза в день) не только при посещении врача-стоматолога, но и дома. Следует иметь в виду, что противовирусными средствами рекомендуется воздействовать и на пораженные участки слизистой, и на область без патологических изменений, так как они в значительной степени обладают более профилактическим эффектом, чем лечебным.

Исследование местного иммунитета у детей, больных ОГС, позволило уточнить характерную динамику разных факторов местного иммунитета при данном заболевании. Так, содержание иммуноглобулинов класса А, играющих основную роль в защите слизистой оболочки полости рта, коррелирует с тяжестью и характером течения патологического процесса. Концентрация лизоцима в слюне у больных ОГС зависит от степени выраженности стоматита и гингивита. Выявленные закономерности динамики показателей местного иммунитета полости рта позволяют считать патогенетически обоснованным включение в комплексную схему лечения препаратов, направленных на их корректировку. Данная группа препаратов смеси лизатов бактерий:

- усиливает фагоцитарную активность за счет повышения качественного и количественного уровня фагоцитоза;

- увеличивает содержание в слюне лизоцима, известного своей бактерицидной активностью;
- стимулирует и увеличивает число иммунокомпетентных клеток, ответственных за выработку антител;
- стимулирует и увеличивает количество IgA, играющих главную роль в системе защиты ротовой полости;
- замедляет окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов;
- обладает двойным эффектом — лечебным и профилактическим;
- удобна в применении (таблетки для рассасывания) и обладает приятным вкусом;
- сочетается с любым видом терапии;
- не содержит сахара;
- безопасна, поскольку оказывает только местное действие.

Препарат состоит из смеси лизатов *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. helveticus*, *L. lactis*, *Streptococcus pyogenes* groupe A, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *S. sanguinis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans*. Группа препаратов лизатов — активное специфическое противомикробное и противовоспалительное средство, значительно сокращающее сроки эпителизации элементов поражения при ОГС у детей путем коррекции местного иммунитета. За счет мяты отмечено непродолжительное анальгезирующее действие.

В связи с высокой эффективностью указанное лекарственное средство рекомендовано для лечения ОГС у детей как в качестве стимулирующего, так и заместительного средства для коррекции местного иммунитета.

Применять препарат необходимо не ранее чем через 30–40 мин после обработки полости рта антисептическим и противовирусным препаратом. После рассасывания таблетки в течение 1 часа не рекомендуется принимать пищу, полоскать рот.

Данные исследований свидетельствуют о преимуществе комплексной терапии ОГС с применением смеси лизатов бактерий, ее высокой эффективности, выражающейся в достоверном сокращении сроков эпителизации элементов поражения. На 2–3-й день в препаратах отпечатках элементов поражения появляются первые признаки регенерации по сравнению с общепринятыми методами лечения. Осложнений и побочного действия при применении изучаемой смеси лизатов бактерий не отмечалось.

ВЫВОДЫ

Новая схема комплексной терапии ОГС с назначением средств иммунотерапии рекомендована нами для практического применения.

В заключение следует отметить, что ОГС в любой форме является острым инфекционным заболеванием и требует во всех случаях внимания со стороны педиатра и стоматолога для того, чтобы обеспечить комплексное лечение, исключить контакт больного ребенка со здоровыми детьми, провести профилактические мероприятия в детских коллективах. В период угасания болезни применяют кератопластические средства — масло шиповника, каротолин, масло облепихи, в сочетании с препаратом смеси лизатов бактерий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Виноградова Т.Ф., Максимова О.П., Мельниченко Э.М.** Заболевание пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей. — М.: Медицина, 1983. — С. 105—131.
2. **Глинский Н.П.** Герпес-вирусы человека. (В кн.: Неизвестная эпидемия, герпес). — Смоленск, 1997. — С. 8.
3. **Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю.** Клинико-иммунологическое обоснование применения Имудона в терапии острого герпетического стоматита. — М.: МОРАГ, 2000. — С. 151.
4. **Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю.** Применение Имудона при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта. (В кн.: VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»). — М., 2000. — С. 254.

5. **Елизарова В.М., Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю.** Имудон в детской стоматологии. — РМЖ. — 2000; 2: 8.
6. **Ершов Ф.И., Чижов Н.П.** Лечение вирусных инфекций. — Клиническая фармакология и терапия. — 1995; 4: 75—8.
7. **Семенова Т.Б., Губанова Е.И.** Современные представления о клинике, особенностях, эпидемиологии и лечении простого герпеса. — Лечащий врач. — 1999; 23: 10—6.
8. **Brown D.** European Study of the epidemiology and seroprevalence of HSV 2. Serological assays for Herpes simplex virus infections: new developments. — European Congress on STDs, 1996. — P. 19.
9. **Overall I.C.** Herpes simplex virus infection of the fetus and new-born. — *Pediatr. Ann.* — 1994; 2 (73): 194—8.