

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 578.825.13

В.А. АНОХИН, Г.Р. ФАТКУЛЛИНА, Л.Б. АКЧУРИНА, Р.И. АЗЮКОВА  
Казанский государственный медицинский университет

## Афтоз Сеттона и Эпштейна – Барр-вирусная инфекция

Анохин Владимир Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций  
420097, г. Казань, ул. Шмидта, д. 46, кв. 20, тел. (843) 267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru

*В статье описывается клинический случай тяжелой формы хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) у 10-летней девочки с хронической активной Эпштейна – Барр-вирусной инфекцией (ЭБВИ). Противовирусная терапия позволила достичь длительной ремиссии ХРАС у наблюдаемого пациента. Обсуждается возможность этиопатогенетической связи этих двух патологических процессов.*

**Ключевые слова:** афтоз Сеттона, Эпштейна – Барр-вирусная инфекция, иммунитет.

V.A. ANOKHIN, G.R. FATKULLINA, L.B. AKCHURINA, R.I. AZYUKOVA  
Kazan State Medical University

## Aphthosis Sutton and Epstein – Barr-virus infection

*This article describes a clinical case of a severe form of chronic relapsing aphthous stomatitis (CRAS) in 10-year-old girl with chronic active Epstein-Barr-virus infection (EBVI). Antiviral therapy has achieved prolonged remission observed in CRAS patient. It is discuss the possibility etiopathogenetic connection between these two pathological processes.*

**Keywords:** aphthosis Sutton, Epstein – Barr-virus infection, immunity.

**Рецидивирующий афтозный стоматит** — хроническое воспалительное заболевание слизистой полости рта, протекающее с обострениями и характеризующееся периодическим появлением афт (язв) [1]. К числу причин, способных вызвать афтозный стоматит, относят энтеро- и аденовирусы, вирусы простого герпеса, кори и гриппа, L-формы стрептококка и т.п. Как правило, афтозный стоматит — процесс острый. Тем не менее в ряде случаев он может протекать хронически и даже входить в состав основного симптомокомплекса ряда системных заболеваний, таких, к примеру, как синдром Маршалла, большой афтоз Турена, гранулематоз Вегенера, синдром Бехчета и т.д. Именно в подобных ситуациях он и рассматривается как уже упомянутый хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС).

ХРАС традиционно описывают у детей старше 4 лет. Существует три клинические формы заболевания, различающиеся по глубине формирования афт, их числу и исходу. Наиболее

тяжелая из этих форм — афтоз или афтозный стоматит Сеттона. Первое описание заболевания в 1911 г. сделал Richard L. Sutton. Описываемый процесс был достаточно тяжелым, язвенный процесс глубоким, а очаги поражения локализовались вокруг малых слюнных желез. Исход заживления язв в наблюдаемом случае — рубцы на слизистой. Поэтому он и предложил назвать его *periadenitis mucosa necrotica recurrens* [2].

Частота рецидивов болезни при ХРАС, в том числе и при афтозе Сеттона, варьирует в широких пределах: от нескольких дней до нескольких месяцев. Высыпания локализуются на слизистой щек, губ, кончике и боковых поверхностях языка и др. На протяжении первых 3 лет стоматит протекает достаточно легко. В дальнейшем процесс рецидивирует, тяжесть его усугубляется. Патогенез афтоза Сеттона окончательно не ясен [1, 3, 4], процесс считается полиэтиологическим. Он генетически детерминирован: достаточно четко прослеживается факт формирования ХРАС в нескольких поколениях. В структуре причин,

как уже указывалось выше, могут быть и возбудители отдельных инфекционных процессов, проявляющих свою активность на фоне сниженной напряженности (по той или иной причине) врожденного и адаптивного иммунитета. Изменяется количество и видовой состав резидентной микрофлоры слизистой, увеличивается количество микробных ассоциаций в полости рта, повышается их вирулентность. Формируется, как считается, перекрестная иммунная реакция на антигены разных видов стрептококка (*Str. mutans, sanguis, salivarius, mitis*), имеющих антигенное сходство с клетками слизистой. На фоне иммунной дисфункции бактериальная сенсбилизация «включает» цепь реакций немедленного и замедленного типов, способствующих, в том числе, и рецидиву болезни [3]. По-видимому, каскад иммунных реакций лежит в основе формирования и поддержания активности патологического процесса [1, 3, 4]. Такова традиционная трактовка патогенетических механизмов болезни.

Как известно, вирусы семейства *Herpesviridae* формируют самый большой спектр хронических инфекционных процессов, активно вовлекая в их развитие клетки иммунной системы [5-11]. Безусловным «лидером» в этом отношении является вирус Эпштейна – Барр (ЭВБ) [6, 12]. Способность к пожизненной персистенции и активной репликации делают этот вирус ответственным за развитие целого ряда так называемых вирус-ассоциированных неинфекционных заболеваний, протекающих с поражением эпителиальной и лимфоидной тканей [7, 9, 10]. Не исключена связь ЭВБ-инфекции с ХРАС.

Под нашим наблюдением с начала 2011 года находится больная К., 10 лет.

Обратилась с жалобами на частые, с интервалом в 2-3 недели обострения афтозного стоматита. В последний год заболевание повторно рецидивировало, местные проявления приобрели характер резко болезненного язвенного процесса, сопровождающегося утомляемостью, снижением работоспособности, болезненностью увеличенных лимфоузлов шеи. Родители и сестры девочки здоровы. Аллергологический анамнез ребенка без особенностей. В 2009 году перенесла скарлатину, ранее — нечастые респираторные вирусные инфекции.

Анамнез заболевания. В течение последних 4 лет страдает рецидивирующим афтозным стоматитом. В период обострения формирующиеся эрозии достаточно быстро увеличиваются в диаметре, сливаясь друг с другом, образуют глубокие болезненные язвы с полициклическими контурами. Процесс протекает на фоне аденопатии шейных лимфоузлов, выраженной слабости и утомляемости. В последний эпизод получала в качестве лечения амиксин, ацикловир рег ос в возрастной дозировке, полиоксидоний рег гестум, тантум-верде. Эффект от лечения был незначительный. В январе 2011 года обратилась в Консультативно-диагностический центр РКИБ г. Казани. При осмотре на слизистой правой щеки обнаружены мелкие единичные эрозии, ограниченные венчиком гиперемии; на слизистой нижней губы — множественные глубокие язвы диаметром до 1,5 см, резко болезненные. Переднешейные лимфоузлы увеличены до 1,5 см, множественные, болезненные.

При обследовании: общий и биохимический анализы крови без отклонений, общий анализ мочи без патологии. Методом ИФА в крови выявлены антитела класса IgG к капсидному и раннему антигенам вируса Эпштейна – Барр (маркеры репликации), антитела класса IgM при этом отсутствовали. IgG и IgM к антигенам вируса простого герпеса и цитомегаловируса не обнаружены. Методом ПЦР в соскобе с пораженных участков слизистой рта обнаружена ДНК вируса Эпштейна — Барр. ДНК вирусов простого герпеса 1–2-го типов и цитомегаловируса не выявлены. В крови ДНК (методом ПЦР) вышеперечисленных вирусов также не обнаружено.

Посев со слизистой зева на микрофлору (15.02.2011г). Выделены: *Streptococcus viridans* —  $10^7$ ; *Candida albicans* —  $10^6$  КОЕ. Биопсия слизистой ротовой полости — множественные участки язвенных поверхностей с некрозом и грануляциями на фоне лейкоплакии. Посев крови на стерильность — роста микрофлоры не выявлено (28.01.2011; 14.03.2011). В крови ревматоидный фактор и антинейтрофильные цитоплазматические антитела не обнаружены (исследование проводилось трехкратно в динамике). Уровень АСЛ-О в динамике: 28.01.2011 — 200 МЕ/мл; 22.02.2011 — 300 МЕ/мл; 14.03.2011 — 600 МЕ/мл. В марте 2011 года пациентка получала в стационаре антибактериальную терапию цефотаксимом в/м ввиду ухудшения самочувствия и повышения температуры тела до фебрильных цифр. После проведенной терапии уровень АСЛ-О снизился до 10 МЕ/мл.

В феврале 2011 года при исследовании кала были обнаружены цисты лямблий до 25 в поле зрения. Тест на переносимость глиадина отрицательный. Ребенок консультирован иммунологом, иммунограмма выявила снижение активности фагоцитарного звена, функциональную недостаточность Т-лимфоцитов. Обследование в гастроэнтерологическом отделении ДРКБ (Казань): дискинезия желчевыводящих путей, хронический эритематозный гастродуоденит, фаза обострения.

Получала терапию: фамцикловир по 250 мг 2 раза в сутки в течение 35 дней под контролем уровня мочевины, креатинина, функциональных проб печени; местно: алломедин-гель; леченные лямблиоза: желчегонная терапия, нифурател в возрастной дозировке, ферментные препараты, пробиотики, десенсибилизирующие средства.

Оценка эффективности терапии проведена через 2 недели: язвы стали поверхностными и уменьшились в диаметре, уменьшились лимфоузлы, исчезла их болезненность, меньшей стала и общая утомляемость ребенка. Результат ПЦР на наличие ДНК ВЭБ в соскобе из пораженных участков — сомнительный. Спустя еще 2 недели — слизистая полости рта очистилась; результат ПЦР на наличие ДНК ВЭБ в соскобе со слизистой ротовой полости — отрицательный; методом ИФА антитела класса IgG к раннему антигену ВЭБ не обнаружены.

Таким образом, подавление репликации ВЭБ способствовало «выходу» ребенка в последующую ремиссию сроком в 2 месяца, разрешению клинической симптоматики. В середине апреля 2011 года вновь рецидив: на слизистой полости рта появились две поверхностные эрозии (вариант афт Микулича). Процесс не перешел в стадию образования язв, не отмечалось столь характерной для подобных ситуаций выраженной утомляемости, увеличения шейных лимфоузлов. При обследовании были обнаружены антитела класса IgG к раннему и антитела класса IgM к капсидному антигену ВЭБ не обнаружены, антитела класса IgG к ядерному антигену ВЭБ положительны (лабораторные признаки латентной ЭБВИ).

Лечение фамцикловиром повторено. В результате — эрозии эпителизовались без образования рубца (на месте предыдущего процесса сформировался нежный атрофический рубчик). Последняя ремиссия продолжается 4 месяца.

Таким образом, проведенное наблюдение позволяет отнести одну из наиболее тяжелых форм ХРАС, афтоз Сеттона, к числу вирус-ассоциированных заболеваний. Об этом свидетельствуют и обнаружение ДНК вируса Эпштейна — Барр в содержимом афты, и последующее обнаружение антител к ядерному антигену возбудителя в крови больной. Мы не склонны рассматривать этот вирус в качестве основной или единственной причины этого процесса. Для этого, конечно же, недостаточно одного наблюдения, да и многочисленные исследования по этому вопросу традиционно указывают на полиэтиологичность наблю-

даемой нами болезни. Тем не менее активность инфекционного процесса с лизисом эпителия — типичный признак реактивации хронической ЭБВ-инфекции. О том, что обнаружение ДНК ЭБВ в язве не случайная находка, свидетельствует также эффект противовирусной терапии. Если учесть, что ингибитор тими-динкиназы (фамцикловир) проявляет свою активность только в случаях репликации возбудителя (активизации хронической инфекции), то логика развития событий, как нам кажется, становится еще более убедительной. В доступной литературе мы не встретили упоминаний о связи этих двух заболеваний (афтоза Сеттона и ЭБВ-инфекции).

Справедливости ради следует указать еще на один, diskutabelный в данном случае, момент. Принципиально возможен и несколько иной сценарий развития наблюдаемой патологии: наш клинический случай — не что иное, как достаточно редкая, язвенная форма волосистой лейкоплакии слизистых, ранее описанная при этой инфекции. Это подтверждает и морфология пораженной слизистой (!). В то же время множественность поражения, лимфаденопатия, яркая субъективная симптоматика и периодические рецидивы болезни — диагностические признаки, характерные именно для афтоза Сеттона (а не для изолированного варианта лейкоплакии). Не следует также забывать и о третьей составляющей в этиологии воспалительного процесса — стрептококковой инфекции (СТИ). Высокие титры АСП-О (как известно, «золотого стандарта» диагностики СТИ) в остром периоде болезни не позволяют исключить сенсбилизации к антигенам этого микроорганизма. А это уже очень серьезный довод в пользу афтоза Сеттона.

Так или иначе, разнообразие клинических форм и сходные описания морфологических вариантов поражения слизистой позволяют рассматривать наблюдаемое нами явление как сочетанное течение близких по этиологии заболеваний, а ЭБВ — как еще одну причину такого варианта рецидивирующего афтозного поражения слизистой полости рта, в частности, стоматита Сеттона. Использование современных диагностических приемов дает возможность достаточно оперативно сориентироваться в происхождении такого рода упорного в терапевтическом отношении хронического заболевания и попытаться оказать помощь. Комплекс антибактериальной и противовирусной терапии в нашем случае обеспечил эффективное разрешение рецидива болезни и «вывел» пациента в достаточно продолжительную ремиссию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Панфилова Е.Л., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит — этиология, патогенез (часть 1) // Стоматология, 2010. — № 1. — С. 71-74.
2. Steffen, Charles MD; Thomas, David MD, MC. The Man Behind the Eponyms: Richard L Sutton: Peradenitis Mucosa Necrotica Recurrens (Sutton's Ulcer) and Leukoderma Acquisitum Centrifugum-Sutton's (Halo) Nevus // American Journal of Dermatopathology. — August 2003. — Volume 25. — Issue 4. — P. 349-354.
3. Абашидзе Н.О., Хардзейшвили О.М., Ивериели М.Б. и др. Иммуноморфологические аспекты диагностики стоматита Сеттона // Аллергология и иммунология, 2010. — Т. 2, № 2. — С. 195-198.
4. Чернышева Н.Д., Бушуева Т.В., Ронь Г.И., Сафиуллина И.И. Состояние топического иммунитета при хроническом афтозном стоматите // Стоматология, 2009. — № 5 (59). — С. 71-73.
5. Канн Н.Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей // Детские инфекции 2008; 2: 64-6.
6. Бабаченко И.В., Левина А.С., Седеко О.В. и др. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей. Детские инфекции 2010; 3: 7-10.
7. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Говорун В.М., Ильина Е.Н. Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. Internal J. Of Immunorehabilitation 2000; 1: 102-111.
8. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. Детские инфекции 2006; 5 (3): 3-10.
9. Schooley R.T. Epstein — Barr virus (Infectious Mononucleosis). Principles and Practis of Infectious Diseases. — Churchill Livingstone, Inc, 2000: 1599-1613.
10. David N. Fisman. Hemophagocytic Syndromes and Infection. Emerging Infection Diseases November-December 2000; Vol. 6, No 6: 601-608
11. Железникова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е. и др. Апоптоз и иммунный ответ у детей, переносящих острый инфекционный мононуклеоз. Иммунология, аллергология, инфектология 2000; 4: 87-94.
12. Дрыганова М.Б., Мартынова Г.П., Куртасова Л.М. Оценка эффективности иммунотерапии инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна — Барр, у детей с учетом индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону- $\alpha$ 2. Инфекционные болезни, 2011. — Т. 9, № 2. — С. 93-96.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### БУДУЩЕЕ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ: ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫЕ КЛАССЫ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Среди новых классов АМП, разрабатываемых фармацевтическими компаниями, особое внимание привлекают новые пептиды; препараты, блокирующие синтез жирных кислот или ранние этапы синтеза белка в микробной клетке; новые производные тетрациклинов; а также ингибиторы бета-лактамаз, не имеющие собственной антибактериальной активности.

AN3365 — синтетический низкомолекулярный бор-содержащий препарат, блокирующий синтез белка у грамотрицательных бактерий за счет ингибирования синтеза аминоктил-т-РНК. Связываясь с молекулой т-РНК, AN3365 препятствует присоединению аминокислоты лейцина, что нарушает синтез белковой цепи и процесс жизнедеятельности микробной клетки. Препарат обладает превосходной активностью *in vivo* против полирезистентных грамотрицательных бактерий и хорошей переносимостью и безопасностью в клинических исследованиях I фазы.

Фторциклин и другие новые производные тетрациклинов также действуют за счет блокирования синтеза белка на рибосомах и активны против различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, за исключением *Pseudomonas spp.* Активность новых производных не нарушается при наличии у бактерий механизмов резистентности к тетрациклинам, препараты предполагается применять внутривенно или перорально 1 раз в сутки.

Источник [www.antibiotic.ru/](http://www.antibiotic.ru/)