

DOI: 10.26693/jmbs06.06.207

УДК 616.31-002:578.835.1

Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щерблыкина Н. А.,
Колесова Т. А., Голик Н. В., Сухоставец Е. В.

ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ СТОМАТИТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ЛЕКЦИЯ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Поражения слизистой оболочки полости рта могут быть признаком системных заболеваний организма. Большинство заболеваний, проявляющихся в полости рта, являются доброкачественными, но существует необходимость дифференцировать их с более серьезными заболеваниями. Стоматолог должен знать проявления и последние достижения в диагностике и лечении заболеваний полости рта, среди которых важное значение имеют вирусные инфекции, особенно высококонтагиозные, к которым относится энтеровирусный везикулярный стоматит. Для того чтобы предотвратить его распространение и вовремя распознать возможные осложнения, стоматолог должен иметь глубокие знания об этом заболевании.

Энтеровирусный везикулярный стоматит (англ. Hand-foot-and-mouth disease - HFMD) - высококонтагиозное вирусное инфекционное заболевание, вызываемое различными энтеровирусами. Вирусы рода Enterovirus являются РНК-геномными.

При рассмотрении патогенеза заболевания необходимо знать основные этапы репродукции РНК-геномных вирусов в организме человека.

Источником инфекции может являться как больной человек, так и вирусоноситель, причем бессимптомное носительство может продолжаться недели, иногда месяцы. Наиболее интенсивно возбудитель выделяется в первые дни болезни. О высокой естественной восприимчивости человека говорит преимущественная заболеваемость детей.

Для заболеваний, вызванных данными вирусами, характерным является полиморфизм клинических проявлений. В большинстве случаев нарушение общего состояния незначительное и характер течения заболевания доброкачественный. За

начальной фазой обычно следует энантема и эритематозные, папулезные или везикулярные поражения кожи, локализующиеся преимущественно на ладонях и подошвах, а также везикулы в полости рта. Энантема обычно предшествует появлению сыпи на коже. Поражения полости рта могут появляться при отсутствии кожных симптомов.

Диагностика энтеровирусного везикулярного стоматита основана на анамнестических и клинических данных. Доступно множество диагностических тестов, но ПЦР мазков из зева и везикулярной жидкости, если они доступны, является одним из наиболее эффективных.

После перенесенного заболевания в большинстве случаев формируется иммунитет, возможность развития перекрестного иммунитета к иным типам вируса не исключается.

Ключевые слова: энтеровирусный везикулярный стоматит, клинические проявления, диагностика.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Представленная публикация является частью НИР «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань», № гос. регистрации 0119U002899.

Введение. Проявления некоторых заболеваний ограничиваются лишь слизистой оболочкой полости рта. Однако необходимо помнить, что поражения слизистой оболочки полости рта могут быть признаком системных заболеваний организма. Большинство заболеваний, проявляющихся в полости рта, являются доброкачественными, но существует необходимость дифференцировать их с более серьезными заболеваниями [1]. В связи с этим стоматолог должен знать проявления и последние достижения в диагностике и лечении

заболеваний полости рта, среди которых важное значение имеют вирусные инфекции, особенно высококонтагиозные, к которым относится энтеровирусный везикулярный стоматит. Для того чтобы предотвратить его распространение и вовремя распознать возможные осложнения, стоматолог должен иметь глубокие знания об этом заболевании.

Энтеровирусный везикулярный стоматит (англ. Hand-foot-and-mouthdisease - HFMD) - высококонтагиозное вирусное инфекционное заболевание, вызываемое различными энтеровирусами, среди которых наиболее встречаемые – Энтеровирус 71 (EV-A71) и вирус Коксаки А16 (CA-V16) [2, 3]. По данным Покровского В.И. и соавторов, к патогенным для человека энтеровирусам относятся 23 типа вируса Коксаки А, 6 типов Коксаки В, 31 тип вирусов ECHO и 4 энтеровируса типов 68–71 [4]. Чаще поражаются дети до 5 лет [5] и взрослые с иммунодефицитом [2].

Впервые вирусы Коксаки были выделены Д. Дэлдорфом и Д.М. Сикклзом в 1948 году в США, городе Коксаки [4]; а вирусы ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orphan - кишечные цитопатические человеческие «сиротские» вирусы) – в 1951 году, получив свое современное название в 1955 году (рис. 1) [6].

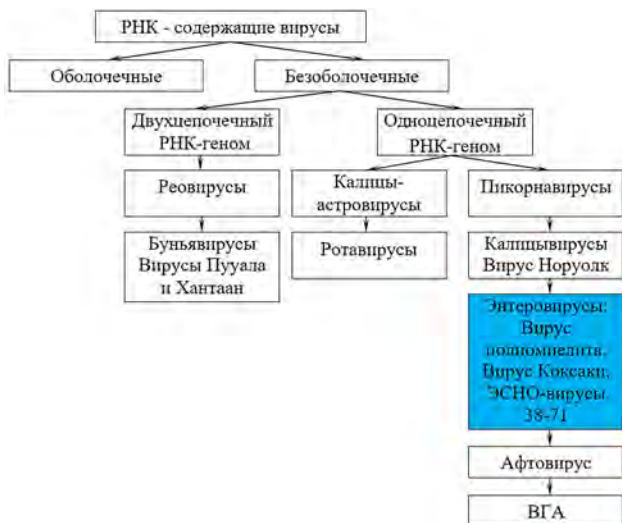


Рис. 1 – Фрагмент классификации РНК-содержащих вирусов (оболочечные вирусы в данной статье не рассматриваются) [6]

Вирусы рода Enterovirus (семейство Picornaviridae) являются РНК-геномными. Размеры энтеровирусов – от 15 до 35 нм, они устойчивы к эфиру, 70° спирту и 5% лизолу. Вирусы погибают при температуре 50°С и выше, высушивании, облучении ультрафиолетом, обработке 0,3% раствором формальдегида, хлорсодержащими препаратами. Однако они устойчивы к низкой температуре

(в фекалиях на холоде могут сохранять жизнеспособность более 6 мес.), а также к замораживанию и оттаиванию [4].

При рассмотрении патогенеза заболевания необходимо знать основные этапы репродукции РНК-геномных вирусов в организме человека.

Адсорбция на клетке (прилипание) – взаимодействие между специфическими рецепторами вирионов и поверхностными молекулами чувствительных клеток. После прикрепления вирус должен поступить внутрь клетки (рис. 2) [6].



Рис. 2 – Первые этапы жизненного цикла [6]

2. Проникновение в клетку и «раздевание». Проникновение вируса в клетку может осуществляться двумя путями: эндоцитоз и транслокация. Вирус поступает в цитоплазму клетки в составе эндосомы, где происходит разрушение капсида и высвобождение генома вируса для дальнейшей его репликации (рис. 3) [6].

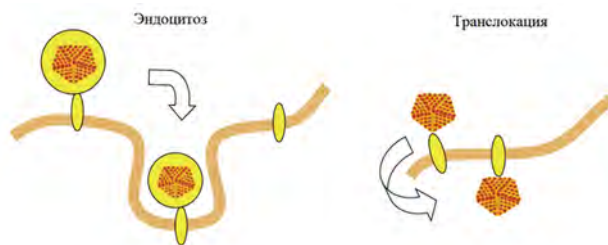


Рис. 3 – Механизмы поступления вируса в клетку [6]

3. Синтез вирусных частиц РНК-содержащих вирусов (трансляция) происходит после связывания генома вируса с рибосомами, в результате чего синтезируются специфические белки для репликации вирусов (рис. 4) [6].

4. Полная сборка РНК-содержащих вирусов. На этом этапе необходим синтез всех компонентов для сборки вирусных частиц (рис. 5) [6].

5. Высвобождение дочерних вирионов из клетки. Безоболочечные вирусы чаще лизируют клетку при выходе, но некоторые из них высвобождаются посредством экзоцитоза, что не приводит к её гибели [6].

В литературе описано много случаев передачи энтеровирусного везикулярного стоматита от ребенка к ребенку или от взрослого к ребенку [7]. Источником инфекции может являться как

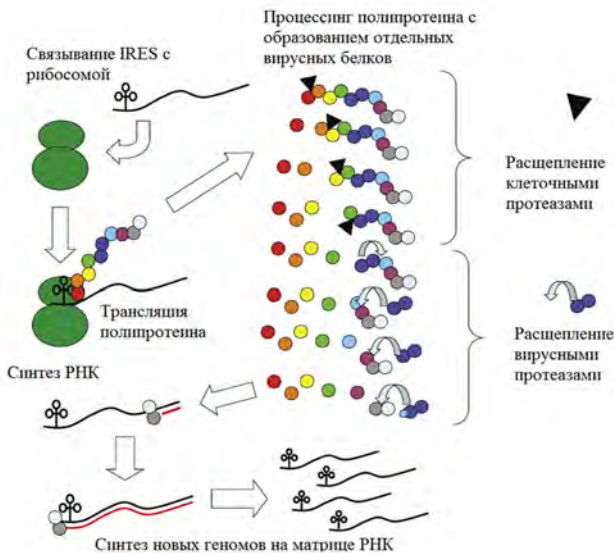


Рис. 4 – Репликация генома вируса [6]

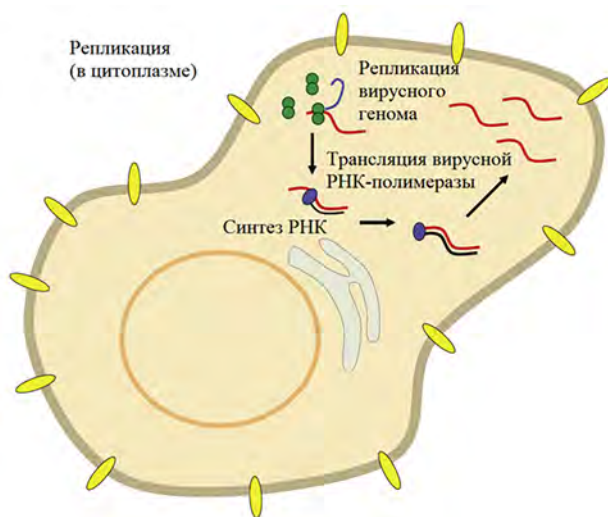


Рис. 5 – Репликация вирусного генома в цитоплазме [6]

больной человек, так и вирусоноситель, причем бессимптомное носительство может продолжаться недели, иногда месяцы. Вирусоносительство у здоровых лиц составляет от 17 до 46%. Наиболее интенсивно возбудитель выделяется в первые дни болезни. О высокой естественной восприимчивости человека говорит преимущественная заболеваемость детей [1, 4, 7].

По данным Masthan КМК, энтеровирусный везикулярный стоматит передается воздушно – капельным путём, возможен и фекально-оральный путь распространения. Вероятно, вирус имеет способность проникать через слизистые оболочки, приводя к виремии и распространению преимущественно (возможно из-за более низких температур) к рукам, стопам и полости рта [5]. Возможной является трансплацентарная передача энтеровирусов от матери плоду [4].

Для заболеваний, вызванных данными вирусами, характерным является полиморфизм клинических проявлений [4]. В большинстве случаев нарушение общего состояния незначительное и характер течения заболевания доброкачественный [7]. Ребенок обычно не так раздражителен, как при большинстве других детских болезнях [8]. Продромальные симптомы включают субфебрильную лихорадку, недомогание и боль в горле. За этой начальной фазой обычно следует энантема и эритематозные, папулезные или везикулярные поражения кожи, локализующиеся преимущественно на ладонях и подошвах [7], а также везикулы в полости рта [2]. Энантема обычно предшествует появлению сыпи на коже. Кроме того, поражения полости рта могут появляться при отсутствии кожных симптомов [7]. Неприятные, но обычно не резко болезненные поражения полости рта часто бывают причиной, которая привлекает внимание родителей. Поражения полости рта начинаются как пузырьки, однако могут быть неочевидными ввиду раннего разрыва. Более вероятно в полости рта будут обнаружены небольшие эрозивные поверхности, покрытые желтоватым фибринозным налётом, окруженные красным эритематозным кольцом [8]. Количество высыпаний колеблется от 1 до 30. Слизистая оболочка щек, слизистая оболочка губ и язык являются наиболее частыми участками поражения, но может быть поражена любая область слизистой оболочки полости рта. Отдельные везикулярные образования быстро изъязвляются и обычно имеют диаметр от 2 до 7 мм, но могут быть больше 1 см. Большинство этих изъязвлений проходит в течение 1 недели [9]. Подобные поражения уже будут присутствовать или скоро будут развиваться на пальцах рук и на руках, а также на пальцах ног и стопах. Поскольку эпидермис кожи толще слизистой оболочки, поражения кожи перед разрывом образуют видимые пузырьки диаметром до 1 см [8]. В более редких случаях поражается боковая и дорсальная поверхность рук и стоп, а также околоротовая область. Повреждения кожи обычно проходят в течение 1-2 недель без остаточных рубцов [7].

В литературе были описаны случаи атипичного течения заболевания с необычной морфологией или локализацией кожных поражений. Атипичные проявления энтеровирусного везикулярного стоматита представляли собой везикуло-буллезную экзантему, часто на теле и конечностях, с вовлечением в процесс околоротовой зоны и часто были вызваны Коксакивирусом А6 [7].

В редких случаях быстро развиваются неврологические и системные осложнения, которые могут стать летальными, в частности в случаях, ассоциированных с Энтеровирусом-А71 [10].

Такие летальные осложнения, как энцефалит, менингит, отек легких и миокардит чаще развиваются у детей, но могут встречаться и у взрослых [7]. По данным Ooi MH и соавторов, энтеровирус 71 в основном поражает детей, проявляясь в виде энтеровирусного везикулярного стоматита, асептического менингита, полиомиелитоподобного паралича, энцефалита ствола мозга и других тяжелых системных заболеваний, включая, в частности, отек легких и кардиореспираторный коллапс. Клиническими предвестниками тяжелого течения заболевания является высокая температура и вялость, при люмбальной пункции может быть выявлен плеоцитоз [10].

Высокая контагиозность энтеровирусного везикулярного стоматита привела к нескольким большим вспышкам этого заболевания в последние десятилетия в Восточной и Юго-Восточной Азии, в США и Финляндии. Наиболее частыми патогенами были Коксакивирус А16, Энтеровирус 71 и недавно – также Коксакивирусы А6 и А10. Различия в течении заболевания были обусловлены различными типами вируса [7].

При исследовании Xie J и соавторами вспышки энтеровирусного везикулярного стоматита в Гуанчжоу в 2018 году был выделен 21 серотип энтеровируса. Три серотипа энтеровирусов, CVA-6 (29.8%), CVA-10 (25.0%), и CVA-16 (32.5%) были идентифицированы как патогены, вызвавшие заболевание в 87.3% случаях среди 1220 пациентов с энтеровирусным везикулярным стоматитом. При этом CVA-6 был преобладающим возбудителем энтеровирусного везикулярного стоматита осенью, а CVA-10, а также CVA-16 были более распространены летом. Пациенты, инфицированные CVA-6, CVA-10 или CVA-16, демонстрировали сходные клинические и лабораторные характеристики, а соотношение тяжелой формы данного заболевания составляло 5,8%, 5,9% и 1,5% для трех серотипов соответственно [11].

Диагностика энтеровирусного везикулярного стоматита основана на анамнестических и клинических данных. Характер поражений, юный возраст пациента и время года (лето или теплые погодные условия) способствуют установлению диагноза [5]. Доступно множество диагностических тестов, но ПЦР мазков из зева и везикулярной жидкости, если они доступны, является одним из наиболее эффективных [10].

В исследованиях Kamińska K. и соавторов у пациентов был диагностирован энтеровирусный везикулярный стоматит на основании характерных клинических проявлений, положительных результатов анализа ПЦР энтеровируса, молекулярного типирования вируса Коксаки А6 и гистологических

данных. Для этого вирусную рибонуклеиновую кислоту извлекали из образцов везикулярной жидкости из пузырьков в горле и на коже, и из плазмы. Вирус Коксаки А6 был выделен как из везикул, так и из плазмы. Гистологическое исследование биопсии кожи из ладонной папулы показало ортокератотический гиперкератоз с участками сливающегося паракератоза и наличием единичного базального и надбазального некроза кератиноцитов. Кроме того, лимфоцитарный воспалительный инфильтрат присутствовал в поверхностной дерме вплоть до дермо-эпидермального соединения. Гистологические особенности соответствовали вирусной инфекции [7].

Ранние признаки заболевания необходимо дифференцировать с ветряной оспой, корью и герпангиной, так как они также будут иметь сопутствующие поражения полости рта и кожи. Кроме того, следует помнить о развивающемся синдроме Стивенса-Джонсона как варианта мультиформной эритемы, хотя развитие энтеровирусного везикулярного стоматита будет менее быстрым, а поражения – менее болезненными [8].

После перенесенного заболевания в большинстве случаев формируется иммунитет, возможность развития перекрестного иммунитета к иным типам вируса не исключается. Имеются данные о повторном заболевании энтеровирусным везикулярным стоматитом, подтвержденном серологически [12].

Не существует специфического противовирусного лечения. Внутривенное введение иммуноглобулина может быть полезно при тяжелом течении заболевания, возможно, благодаря неспецифическим противовоспалительным механизмам, что не было доказано официальными исследованиями [10]. Также проводятся исследования по созданию поливалентной энтеровирусной вакцины, защищающей от широкого спектра энтеровирусных патогенов [3].

Заключение. Ранняя и точная диагностика энтеровирусного везикулярного стоматита имеет решающее значение, поскольку это очень заразное заболевание с редкими, но серьезными осложнениями, особенно у маленьких детей, пожилых людей или людей с ослабленным иммунитетом. Следовательно, чтобы предотвратить распространение энтеровирусного везикулярного стоматита и вовремя распознать возможные осложнения, стоматологи должны иметь глубокие знания об этом заболевании. Полученные результаты предоставляют полезную информацию для диагностики, лечения и профилактики энтеровирусного везикулярного стоматита.

References

1. Cameron AC, Widmer RP. *Handbook of Pediatric Dentistry*. 4th ed. Mosby; 2013. 548 p.
2. Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, et al. Epidemiological characteristics of hand-foot-and-mouth disease in China, 2008-2012. *The Lancet infectious diseases*. 2014;14(4):308. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70342-6
3. Deng H, Yu S, Guo Y, Gu L, Wang G, Ren Z, et al. Development of a multivalent enterovirus subunit vaccine based on immunoinformatic design principles for the prevention of HFMD. *Vaccine*. 2020; 38(20): 3671-3681. PMID: 32247566. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.03.023
4. Pokrovskyy VY, Pak SG, Bryko NY, Danylynk BK. *Infektsionnye bolezni i epidemiologiya* [Infectious diseases and epidemiology]. 3-e izd, ispr i dop. M: GEOTAR-medya; 2016. 1008 s. [Russian]
5. Masthan KMK. *Pediatric Oral Pathology*. Textbook. Jaypee; 2011. 343 p. doi: 10.5005/jp/books/11365
6. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Koo HM, Jenkinson HF. *Oral microbiology and immunology*. 3rd ed. Canada: ASM Press; 2019. 595 p. doi: 10.1128/9781555819996
7. Kaminska K, Martinetti G, Lucchini R, Kaya G, Mainetti C. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot and Mouth Disease: Three Case Reports of familialchild-to-immunocompetent adult transmission and a literature review. *Case reports in dermatology*. 2013;5(2):203-209. PMID: 24019771. PMCID: PMC3764954. doi: 10.1159/000354533
8. Harper J, Oranje AP. *Harper's Textbook of pediatric dermatology*. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2019. 2816 p.
9. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2015. 928 p.
10. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *The Lancet Neurology*. 2010 Nov;9(11):1097-1105. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70209-X
11. Xie J, Yang XH, Hu SQ, Zhan WL, Zhang CB, Liu H, et al. Co-circulation of coxsackieviruses A-6, A-10, and A-16 causes hand, foot, and mouth disease in Guangzhou city, China. *BMC infectious diseases*. 2020;20:1-11. PMID: 32264839. PMCID: PMC7137261. doi: 10.1186/s12879-020-04992-x
12. Saxena VK, Pawar SD, Qureshi TH, Surve P, Yadav P, Nabi F, et al. Isolation and molecular characterization of coxsackievirus A6 and coxsackievirus A16 from a case of recurrent Hand, Foot and Mouth Disease in Mumbai, Maharashtra, India, 2018. *Virusdisease*. 2020 Mar;31(1):56-60. PMID: 32206699. PMCID: PMC7085487. doi: 10.1007/s13337-020-00567-1

УДК 616.31-002:578.835.1

ЕНТЕРОВІРУСНИЙ ВЕЗИКУЛЯРНИЙ СТОМАТИТ ЯК ПРОЯВ ЕНТЕРОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щєблїкіна Н. А.,
Колєсова Т. О., Голїк Н. В., Сухостаєвєць О. В.

Резюме. Ураження слизової оболонки ротової порожнини можуть бути ознакою системних захворювань організму. Більшість захворювань, що виявляються в ротовій порожнині, є доброякісними, але існує необхідність диференціювати їх з більш серйозними захворюваннями. Стоматолог повинен знати прояви та останні досягнення в діагностиці та лікуванні захворювань ротової порожнини, серед яких важливе значення мають вірусні інфекції, особливо висококонтагіозні, до яких відноситься ентеровірусний везикулярний стоматит. Для того щоб запобігти його поширенню та вчасно розпізнати можливі ускладнення, стоматолог повинен мати глибокі знання про це захворювання. Ентеровірусний везикулярний стоматит (англ. Hand-foot-and-mouth disease - HFMD) - висококонтагіозне вірусне інфекційне захворювання, що викликається різними ентеровірусами. Віруси роду Enterovirus є РНК-геномними. При розгляді патогенезу захворювання слід знати основні етапи репродукції РНК-геномних вірусів в організмі людини. Джерелом інфекції може бути як хвора людина, так і вірусносіть, причому безсимптомне носійство може тривати тижні, іноді місяці. Найбільш інтенсивно збудник виділяється у перші дні хвороби. Про високу природну сприйнятливість людини говорить переважна захворюваність дітей. Для захворювань, спричинених даними вірусами, характерним є поліморфізм клінічних проявів. Найчастіше порушення загального стану незначне і характер перебігу захворювання доброякісний. Після початкової фази зазвичай з'являються енантема та еритематозні, папульозні або везикулярні ураження шкіри, що локалізуються переважно на долонях та підшвах, а також везикули в порожнині рота. Енантема зазвичай передуює появі висипу на шкірі. Ураження ротової порожнини можуть з'являтися за відсутності шкірних симптомів.

Діагностика ентеровірусного везикулярного стоматиту ґрунтується на анамнестичних та клінічних даних. Доступно безліч діагностичних тестів, але ПЛР мазків із зїва та везикулярної рідини, якщо вони доступні, є одним із найбільш ефективних. Після перенесеного захворювання найчастіше формується імунітет, можливість розвитку перехресного імунітету інших типів вірусу не виключається.

Ключові слова: ентеровірусний везикулярний стоматит, клінічні прояви, діагностика.

UDC 616.31-002:578.835.1

Hand-Foot-and-Mouth Disease as a Manifestation of Enterovirus Infection

**Nazaryan R. S., Fomenko Yu. V., Scheblykina N. A.,
Kolesova T. A., Golik N. V., Sukhostavets E. V.**

Abstract. Lesions of the oral mucosa may be a sign of systemic human diseases. Most of manifested in the oral cavity diseases are benign, but it is necessary to differentiate them from more serious diseases. Dentists should know the manifestations and recent advances in the diagnosis and treatment of oral diseases, among which are viral infections, especially highly contagious, which include hand-foot-and-mouth disease. In order to prevent its spread and to identify in time possible complications, dentist should have deep knowledge about it.

Hand-foot-and-mouth disease is a highly contagious viral infectious disease caused by various enteroviruses. Viruses of the genus Enterovirus are RNA genomic.

It is necessary to know the main stages of the reproduction of RNA genomic viruses in the human body.

1. Adsorption on a cell (adhesion) – an interaction between specific receptors of virions and surface molecules of sensitive cells.
2. Penetration into the cell and “undressing” can be carried out in two ways: endocytosis and translocation.
3. The synthesis of viral particles of RNA-viruses (translation) – as a result specific proteins for viral replication are synthesized.
4. Complete assembly of RNA-viruses.
5. Release of daughter virions from the cell.

The source of infection can be both a sick person and a virus carrier. Asymptomatic carriage can last for weeks, sometimes months. The most intense pathogen is released in the first days of the disease. The predominant morbidity of children speaks about the high natural susceptibility of a human. For diseases, which are caused by enteroviruses, polymorphism of clinical manifestations is specific. In most cases, the violation of the general condition is insignificant and the course of the disease is benign. The initial phase is usually followed by enanthema and erythematous, papular or vesicular lesions of the skin, localized mainly on the palms and soles, as well as vesicles in the oral cavity. Enanthema usually precedes the appearance of a skin rash. Oral lesions may occur without skin symptoms. Diagnosis of enteroviral vesicular stomatitis is based on anamnestic and clinical data. There are many diagnostic tests available, but PCR of throat and vesicular fluid swabs, if available, is one of the most effective. After an illness, in most cases, immunity is formed, the possibility of developing cross-immunity to other types of the virus is not excluded.

Keywords: hand-foot-and-mouth disease, clinical manifestations, diagnostics.

ORCID and contributionship:

Rozana S. Nazarian : 0000-0002-0005-8777 ^{A,D,F}

Yuliia V. Fomenko : 0000-0003-0763-7859 ^{B,D}

Nataliia A. Shcheblykina : 0000-0001-7042-6312 ^{C,D}

Tamara A. Kolesova : 0000-0003-1388-8881 ^{A,D}

Nataliia V. Golik : 0000-0002-5397-199X ^{A,B,D}

Elena V. Sukhostavets : 0000-0003-2345-7006 ^{B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Rozana S. Nazarian

Kharkiv National Medical University,

Department of Pediatric Dentistry and Implantology, University Dental Center

51, Pobedy Ave., Kharkiv 61202, Ukraine

tel: +380505975829, e-mail: rs.nazarian@knmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 15.10.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування