

37. Nobbs, M.M. Vickerman et. al.] // Infect Immun. — 2010. — Vol. 78. — P. 4644–4652.

38. Soysa N.S. The impact of cigarette/tobaccosmoking on oral candidosis: an overview / N.S. Soysa, A.N. Ellepola // Oral Dis. — 2005. — Vol. 11, № 5. — P. 268–273.

39. Staab J.F. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of Candida albicans Hwp1 / J.F. Staab, S.D. Bradway, P.L. Fidel, P. Sundstrom // Science. — 1999. — Vol. 283. — P. 1535–1538.

40. Resistance mechanisms in clinical isolates of Candida albicans. / [T.C. White, S. Holleman, F. Dy, et.al.//Antimicrob Agents Chemother. 2002. — Vol. 46. — P. 1704–1713.

Надійшла 30.05.16



УДК 616.31+ 616.511-06:616.98:578.825.11

С. А. Шнайдер, М. Т. Денісова

Одеський національний медичний університет

РОЛЬ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ В ПАТОГЕНЕЗІ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ПРОСТИМ ГЕРПЕСОМ

Узагальнені результати досліджень щодо імунопатогенезу багатоформної ексудативної еритеми, та, зокрема, за її асоціації з простим герпесом. При цьому показана провідна роль змін імунологічної реактивності в аспекті дії герпесвірусу, зокрема, специфічний вплив вірусної інфекції на розвиток зниження толерантності або підвищення імунологічної реактивності. Розглядається вплив тривалого персистування вірусів простого герпесу на зміни імунологічних показників при багатоформній ексудативній еритемі, асоційованій з простим герпесом, серед яких провідну роль посідають зниження продукції IL-12, IL-2 та IFN, основних цитокінів та збільшення IL-4, переключення В-лімфоцитів на синтез IgE зі зниженням рівня IgA. Обґрунтовано доцільність патогенетичної терапії герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми з урахуванням можливостей вродженого та набутого імунітету, активності герпесвірусів, вірусної персистенції та рецидивуючого торпідного перебігу захворювання.

Ключові слова: герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема, клітинний та гуморальний імунітет, патогенез герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми.

С.А. Шнайдер, М.Т. Денисова

Одесский национальный медицинский университет

РОЛЬ ИМУННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРОСТЫМ ГЕРПЕСОМ

Обобщены результаты исследований по иммунопатогенезу многоформной экссудативной эритемы, и, в частности, ее ассоциации с простым герпесом. При этом показана ведущая роль изменений иммунологической реактивности в аспекте действия герпеса, в частности, специфическое влияние вирусной инфекции на развитие снижения толерантности или повышения иммунологической реактивности. Рассматривается влияние длительного персистирования вирусов простого герпеса на изменения иммунологических показателей при многоформной экссудативной эритеме, ассоциированной с простым герпесом, среди которых ведущую роль занимают уменьшение продукции IL-12, IL-2 и IFN, основных цитокинов и увеличение IL-4, переключение В-лимфоцитов на синтез IgE со снижением уровня IgA. Обоснована целесообразность патогенетической терапии герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы с учетом возможностей врожденного и приобретенного иммунитета, активности герпесвирусов, вирусной персистенции и рецидивирующего торпидного хода заболевания.

Ключевые слова: герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема, клеточный и гуморальный иммунитет, патогенез герпес-ассоциированной многоформной экссудативной эритемы.

S. A. Schneider, M. T. Denisova

Odessa National Medical University

**ROLE OF IMMUNE DISORDERS IN THE PATHOGENESIS
OF HERPES SIMPLEX VIRUS-ASSOCIATED
ERYTHEMA MULTIFORME**

Summary results of studies on immunological pathogenesis of erythema multiforme, and, in particular, for its association with herpes simplex virus. Shown leading role in this change in terms of immunological reactivity action herpes simplex virus, including the specific impact of viral infection on the development of tolerance decrease or increase immune responsiveness.

Keywords: *herpes simplex virus-associated erythema multiforme, cellular and humoral immunity, pathogenesis of herpes simplex virus-associated erythema multiforme.*

В структурі стоматологічних захворювань запального характеру багатоформна ексудативна еритема (БЕЕ) посідає значуще місце та характеризується різноманітністю проявів, тяжкістю ураження не тільки слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а й інших слизових та шкіри [2, 4]. Упродовж останніх років дослідники відмічають зростання частоти тяжких, хронічних, тропічних форм БЕЕ, з перманентними рецидивами, залежністю, в аспекті етіології та перебігу, від поширених вірусних захворювань, зокрема, простого герпесу [14, 18].

В структурі неспецифічних запальних дерматостоматитів БЕЕ зустрічається в межах від 8 до 19 % [1, 7, 23], її рецидивуючий перебіг спостерігається у 30 % хворих [22].

Частота діагностики герпес-асоційованої форми БЕЕ (ГА БЕЕ) серед хворих на БЕЕ варіює від 30 до 93 % [12, 29]. Така достатньо висока частота ГА БЕЕ обумовлює проблему диференційної діагностики уражень СОПР в колі різноманіття неспецифічних екзантематозних висипів, частіше спричинених вірусною інфекцією (ентеровірусами, герпесвірусами, респіраторними вірусами (риновірус, аденовірус, вірус парагрипу тощо), які зі значною частотою симулюють прояви БЕЕ як в порожнині рота, так і в поєднанні з ураженнями губ та шкіри. Усе це визначає необхідність пошуку нових методів, які б дозволили підвищити об'єктивність та якість диференційної діагностики БЕЕ, у тому числі ГА БЕЕ.

Дослідження особливостей патогенезу та перебігу ГА БЕЕ не втрачають своєї актуальності. Як зазначають дерматологи, стоматологи, педіатри, у більшості дітей та дорослих з БЕЕ це захворювання викликає вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів [4, 5]. Попередній простий герпес губ відзначається приблизно у 50 % осіб з БЕЕ. Простий герпес губ може передувати початку уражень шкіри, спостерігатися одночасно або проявлятися після того, як мішенеподібні елементи БЕЕ вже з'явилися. Найчастіше герпес губ передуює виникненню мішенеподібних уражень

БЕЕ за 3-14 днів. Припускають, що більшість випадків у дітей і молодих людей обумовлено вірусом простого герпесу 1-го типу, але повідомлялося про підтверджені випадки вірусу простого герпесу 2-го типу у цієї категорії хворих [5].

Більша частина сучасних знань щодо БЕ пов'язана з дослідженням герпес-асоційованої ГА БЕЕ [6, 8, 13, 14, 18]. В межах уражень слизової оболонки та епідермісу наявні не тільки кодовані вірусом простого герпесу білки, але і ДНК цих вірусів, які можна виявити в початкових елементах - еритематозних вогнищах у 80 % осіб з БЕЕ [12]. Присутність фрагментів ДНК вірусів простого герпесу (найчастіше складених з послідовностей, які кодує його ДНК-полімеразу) в межах уражень, а також експресію кодованих вірусом антигенів на епітеліоцитах можна тлумачити як доказ на користь реплікації вірусу простого герпесу у межах ділянок слизової оболонки та шкіри. Однак реплікація повинна бути на низькому рівні, тому зазвичай вірус простого герпесу неможливо культивувати з уражень БЕЕ [15, 17]. Вважають, що запалення в уражених ділянках є частиною специфічної відповіді господаря на вірус простого герпесу. Особи з ГА БЕЕ мають нормальний імунітет до вірусу, але, можливо, у них є перешкода для видалення цього вірусу з інфікованих клітин; в ділянках ураження вірусна ДНК може зберігатися впродовж 3 місяців, навіть після того, як ураження вже зажило. Розвиток уражень запускається послідовностями ДНК вірусом простого герпесу у шкірі та слизових оболонках і рекрутуванням вірус-специфічних клітин Т-хелперів 1-го типу, які виробляють γ -інтерферон у відповідь на вірусні антигени. Вважають, що за цим слідує «автоімунна» відповідь, що виникає у результаті рекрутування Т-клітин, які відповідають на аутоантигени, котрі вивільняються лізованими / апоптотичними клітинами, що містять вірусний антиген. Зовсім недавно було продемонстровано, що описані вище фрагменти ДНК вірусу простого герпесу транспортуються попередниками клітин Лангер-

ганса CD-34 периферійної крові в місця, в яких розвиватимуться елементи ураження при БЕЕ [24].

На теперішній час значну увагу приділяють дослідженню імунологічних критеріїв діагностики при герпес-асоційованій багатоформній ексудативній еритемі. Патоморфологічні дослідження свідчать про участь імунних механізмів в патогенезі БЕЕ. У поверхневих судинах виявлені відкладення C3, IgM та фібрину. В клітинному інфільтраті переважають CD8+цитотоксичні лімфоцити. Вони викликають апоптоз та загибель клітин епітелію, експресуючи білки-перфорини. При вивченні імунологічних особливостей у хворих на ГА БЕЕ у більшості хворих виявлено підвищення CD34+ клітин. Показано, що у хворих на ГА БЕЕ відбувається зниження α - та γ -інтерферону [27]. Тривала стимуляція вірусними або бактеріальними антигенами імунокомпетентних клітин (Т та В лімфоцитів у хворих на інфекційно-алергічну багатоформну ексудативну еритему призводить до гіперпродукції протизапальних цитокінів [16, 18, 26, 27].

Прогностичними критеріями, що підвищують ризик розвитку захворювання, є збільшення спонтанної продукції ІЛ-4 та ІЛ-6. Ці фактори свідчать про поляризацію імунної відповіді у напрямленні Th2 [11, 24]. Це підтверджується і у інших дослідженнях, де показано збільшення продукції мононуклеарами крові ІЛ-4 та пригнічення секреції TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-12 [26, 28]. У дослідженнях, проведених дерматологами [23], у зоні ураженої шкіри хворих на БЕЕ виявлено значну кількість цитотоксичних лімфоцитів, які проліферують під впливом ІЛ-6. Іншими дослідниками [1, 9] у хворих на ГА БЕЕ виявлено достеменно високий вміст циркулюючих цитокінів (ІЛ-1- β , ФНП-альфа та ІЛ-6) разом зі зниженням вмісту лейкоцитів, відносної кількості зрілих лімфоцитів (CD3+) та підвищенням відносної кількості CD4+ та CD8+ позитивних клітин, що, на думку автора, свідчило про ступінь активності патологічного процесу поряд із імунодефіцитом за клітинним типом.

В інших роботах наведені дані про розбіжності у спонтанній та індукованій продукції цитокінів у хворих на ГА БЕЕ та БЕЕ [8]. У хворих на ГА БЕЕ на відміну від інших форм БЕЕ спостерігали нормальні рівні ІЛ-4, збереження індукованої продукції ІЛ-6 [10]. Також є дані про те, що для ГА БЕЕ є характерним виснаження індукованої продукції ІЛ-4 та ІЛ-6, що автори інтерпретують як прояви імунодефіциту недиференційованого типу, притаманного імуногенезу часто рецидивуючого простого герпесу [19]. При вивченні рівнів сироваткових цитокінів у хворих на

БЕЕ було досліджено дисбаланс в цитокіновому профілі у вигляді значного підвищення ІЛ-8, ІЛ-12, TNF- α , підвищення ІЛ-10, ІЛ-4 на фоні зниження ІЛ-12. Причому найбільш високу концентрацію TNF- α виявлено у хворих із значними обсягами ураження та появами загальної інтоксикації [28].

Показано, що у хворих ГА БЕЕ в гуморальній ланці у хворих спостерігалось домінування IgE та зниження IgA при підвищенні абсолютної кількості вмісту В-лімфоцитів [4].

В свою чергу, аналізуючи механізми розвитку БЕЕ під впливом вірусних інфекцій, деякі дослідники [9, 16] вказують на роль неповної фрагментації вірусної ДНК, підвищення кількості циркулюючих CD34+ клітин та/або підвищення імунної відповіді на POL protein (ген вірусної полімерази), які свідчать про роль алергічного компонента в патогенезі БЕЕ та, на думку авторів, пояснюють, чому у незначній кількості хворих рецидивуючим герпесом розвивається БЕЕ.

В літературі присутня думка, що герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема як різновид інфекційно-алергічної форми БЕЕ, розвивається в терміни до 14 діб після типового рецидиву простого герпесу, підтвердженого полімеразно-ланцюговою реакцією [4, 20]. Для ГА БЕЕ властиві часті рецидиви – 5-12 разів на рік, характеристика висипу відрізняється від такої при токсико-алергічній БЕ. Перед розвитком ГА БЕЕ спостерігаються зміни клінічного перебігу простого герпесу: зростає частота рецидивів ПГ – в середньому удвічі, збільшується тривалість рецидивів, вони стають нечутливими до терапії, яка раніше з успіхом застосовувалася, може зростати обсяг ураженої простим герпесом слизової оболонки та шкіри.

Максимально вираженими для ГА БЕЕ вважають зміни імунного статусу: зниження вмісту IgA, підвищення рівня IgE, підвищення спонтанної продукції ІЛ-4 та ІЛ-6 на тлі зниження їх індукованої продукції, зниження числа натуральних кілерів та інтерферону (ІФН- α і ІФН- γ), підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів [10, 21].

Підсумовуючи дані про дослідження імунологічних показників при БЕЕ можна констатувати, що при цьому захворюванні переважна частина дослідників відмічає зниження продукції ІЛ-12, ІЛ-2 та IFN, основних цитокінів, які визначають активацію Т-лімфоцитів за Th-1 шляхом. Зниження продукції цих цитокінів та збільшення ІЛ-4 призводить до переключення В-лімфоцитів на синтез IgE.

Висновки. Узагальнюючи результати досліджень щодо імунопатогенезу БЕЕ та, зокрема,

ГА БЕЕ, слід зазначити зміни імунологічної реактивності в ролі повідної ланки патогенезу. Торпідність до антимікробної та гіпосенсибілізуючої терапії може вказувати на необхідність розробки нових, більш ефективних методів комбінованої терапії з позицій імунопатології, з урахуванням особливостей функціонування імунної системи. Важливим чинником етіології при БЕЕ з великою частотою виступають вірусні агенти [13, 15, 29]. Це, безперечно, спричиняє специфічний вплив на імунну систему, і, внаслідок вірусної інфекції в ланцюзі патогенезу ГА БЕЕ, – розвиток зниження толерантності або підвищення імунологічної реактивності [18]. Тривале персистування вірусів в організмі може призвести до змін імунологічної реактивності та вірогідно спричиняє сприятливі умови для розвитку БЕЕ, обумовлюючи специфічні прояви та перебіг герпес-асоційованих форм багатоформної ексудативної еритеми.

Таким чином, дослідження основних закономірностей формування патологічного процесу в слизовій оболонці порожнини рота та шкірі має бути зосереджено на ролі головних адаптаційних систем організму.

На даний час не опрацьований комплексний підхід до вивчення ролі імунологічних зсувів в патогенезі ГА БЕЕ, а окремі фрагментарні дослідження не дають цілісного уявлення про механізми розвитку цієї форми БЕЕ.

В тісному зв'язку з цією проблемою полягає питання обґрунтування ефективної терапії ГА БЕЕ з урахуванням можливостей функціонування вродженого та набутого імунітету, активності герпесвірусів, вірусної персистенції та рецидивуючого торпідного перебігу БЕЕ.

Список літератури

1. Азам В.В. Лечение больных МЭЭ, ассоциируемой с герпесвирусной инфекцией / В. В. Азам // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №3. – С. 61-63.
2. Бухова В. П. Цитокинный профиль у больных МЭЭ, ассоциируемой с герпесвирусной инфекцией / В. П. Бухова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №. – 3. – С. 44-47.
3. Галникіна С.О. Герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема / С.О Галникіна // Інфекційні хвороби. – 2015. – № 4. – С. 86-91.
4. Григорян С.С. Система интерферона и индукторы интерферона при герпесвирусных инфекциях / С.С. Григорян, Ф.И. Ершов // Materia Medica. – 2003. – Т.40(4). – С. 34-45.
5. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков [под ред. В.А. Исакова]. СПб.: СпецЛит. – 2013. – 670 с.
6. Ковальчук Л.В. Локальная иммунокоррекция цитокинами / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Аллергология и клиническая иммунология. – 1999. – №1. – С. 64-71.
7. Машкиллейсон А.Л. Анализ 100 случаев многоформной экссудативной эритемы / А. Л. Машкиллейсон, А. М. Алиханов // Вестник дерматологии и венерологии. – 1983. – №11 – С. 4-8.
8. Халдина М.А. Герпес-ассоциированная многоформная экссудативная эритема. Клиника, иммунология, диагностика, терапия: автореф. дис.на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / М. А. Халдина. – Москва, 2004. – 21с.
9. Ahdout J. Erythema multiforme during anti-tumor necrosis factor treatment for plaque psoriasis / J. Ahdout, J.C. Haley, M.W. Chiu // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol.62. – № 5. – P. 874-879.
10. Analysis of host gene expression changes reveals distinct roles for the cytoplasmic domain of the Epstein-Barr virus receptor/ [M.S. Arredouani, M.K. Bhasin, D.R. Sage et.al.] // CD21 in B-cell maturation, activation, and initiation of virus infection - J. Virol. – 2014. – Vol. 88. – №10. – P.5559-5577.
11. Early production of IL-22 but not IL-17 by peripheral blood mononuclear cells exposed to live *Borrelia burgdorferi*: the role of monocytes and interleukin-1 / [M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff Goren, M. Holdener et al.] // PLoS Pathog. – 2010. – Vol.14. – № 10. – P. 1001144.
12. Burnett J.W. Acute skin eruptions that are positive for herpes simplex virus DNA polymerase in patients with stem cell transplantation: a new manifestation within the erythema multiforme reactive dermatoses / J.W. Burnett Laing, L. Aurelian // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144. – № 7. – P. 902-907.
13. Gober M.D. The Herpes simplex virus gene Pol expressed in herpes-associated erythema multiforme lesions upregulates/activates SP1 and inflammatory cytokines / M.D. Gober, J.M. Laing, J.W. Burnett, L. Aurelian // Dermatology. – 2007. – Vol. 215 (2). – P. 97-106.
14. Ferrandiz-Pulido C. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children / C. Ferrandiz-Pulido, V. Garcia-Patos // Arch. Dis. Child. – 2013. – Vol.98. – № 12. – P.998-1003.
15. Role of *Lactobacillus pentosus* Strain b240 and the Toll-like receptor 2 axis in Peyer's patch dendritic cell-mediated immunoglobulin A enhancement / [Y. Kotani, J. Kunisawa, Y. Suzuki et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol.14 (9). – №3. – P. 91857.
16. Lam J.. Erythema multiforme associated with varicella / J. Lam, R. Ulloa-Gutiérrez // An. Pediatr. (Barc). 2008. – Vol. 69(3). – P. 281-282.
17. Lloyd S. M. Toll-like receptors in skin / S. M. Lloyd // Dermatology. – 2008. – Vol. 24. – P. 71-87.
18. Onishi I. Erythema multiforme after resolution of herpes zoster by acyclovir / I. Onishi, S. Kishimoto // Eur. J. Dermatol. – 2002. – Vol. 12, N 4. – P. 370-372.
19. Pivarsci A. Innate immunity in the skin: how keratinocytes fight against pathogens / A. Pivarsci, I. Nagy, L. Kemeny // Curr Immunol Rev. – 2005. – Vol.1. – P.29-42.
20. Prais D. Varicella zoster virus infection associated with erythema multiforme in children / [D. Prais, G. Grisuru-Soen, A. Barzilai, J. Amir] // Infection. – 2001. – Vol.29(1). – P. 37-39.
21. Rose W.A. TLR9 is important for protection against intestinal damage and for intestinal repair / W.A. Rose, K. Sakamoto, C.A. Leifera // Sci Rep. 2012. – Vol.2. – P. 574.
22. Dermatology in General Medicine. 7th edition. / [J-C. In. Roujeau, K. Wolff, A. Lowell et al.] // The McGraw-Hill Companies, Inc. – 2008. – P.343-349.
23. Samim F. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment / F. Samim, A. Auluck, C. Zed, P.M. Williams // Dent. Clin. North. Am. – 2013. – Vol. 57(4). – P.583-596.
24. Sarkar C. The immunoregulatory Role of Dopamine: an update / C. Sarkar, B. Basu, D. Chakroborty, P.S. Dasgupta, S. Basu // Brain, behavior, and immunity. – 2010. – Vol.24 (4).

– P. 525–528.

25. **Shiohara T. A.** complex interaction between drug allergy and viral infection / T. Shiohara, Y. Kano // Clin Rev Allergy Immunol. – 2007. – Vol.33(1-2). – P.124-133.

26. Localized production of IL-10 suppresses early inflammatory cell infiltration and subsequent development of IFN- γ -mediated Lyme arthritis / [F.L. Sonderegger, Y. Ma, H. Maylor-Hagan et al.] // J. Immunol. – 2012. – Vol.188(3). – P.1381-1393.

27. Persistent erythema multiforme associated with Epstein-Barr virus infection / [N. Turnbull, D. Hawkins, M. Atkins, et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2014. – Vol.39(2). – P.154-157.

28. **Wei C.Y.** A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions / CY. Wei, TM. Ko, CY. Shen, YT. Chen // Drug Metab Pharmacokinet. – 2012. – Vol.27. – №. 1. – P.132-141.

29. **Wetter D.A.** Recurrent erythema multiforme: Clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007 / D.A. Wetter, M.D. Davis // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – №. 1. – P. 45-53.

Надійшла 30.05.16

