35. Siang RS, Hsu CY. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 May;130(5):563–6. [PubMed]

36. Silva S., Henriques M., Oliveira R., Williams D, Azeredo J. In vitro biofilm activity of non-Candida albicans Candida species // Curr Microbiol. — 2010. — Vol. 61. — P. 534–540.

37. Silverman R.J., Nobbs A.H., Vickerman M.M., Barbour M.E., Jenkinson H.F. Interaction of Candida albicans cell-wall Als3 protein with Streptococcus gordonii SspB adhesin promotes development of mixed species communities // Infect Immun. —2010. — Vol. 78. — P. 4644–4652.

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

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

40. White T.C., Holleman S., Dy F., Mirels L.F., Stevens D.A. Resistance mechanisms in clinical isolates of Candida albicans //Antimicrob Agents Chemother. 2002. — Vol. 46. — P. 1704–1713.

UDC 616.31 + 616.511-06:616.98:578.825.11

CLINICAL AND PATHOGENETIC DETERMINANTS OF HERPES ASSOCIATED ERYTHEMA MULTIFORME

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ДЕТЕРМІНАЦІЯ ГЕРПЕСАСОЦІЙОВАНОЇ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ

Snaider S.A.
Ph.D., professor,
Odessa National Medical University
Valikhovskiy lane, 2.
Odessa Ukraine 65082

Denisova M.T.
Assistant,
Odessa National Medical University
Valikhovskiy lane, 2.
Odessa Ukraine 65082

Шнайдер С.А.
докт.мед.наук, профессор завідуючий кафедрою загальної стоматології ОдНМУ,Одеський національний медичний університет
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, 65082

Денисова М.Т.,
ассистент кафедри загальної стоматології ОдНМУ Кафедра загальної стоматології
Одеський національний медичний університет
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, 65082

Abstract: *The high proportion of candidacies lesions of the oral mucous membrane of negative effects that complicate the treatment of non-removable orthodontic apparatus, determines feasibility study of pathogenesis and prevention of conditions such justification. The analytical review of information sources on the epidemiology and pathogenesis of candidacies lesions of the oral mucosa (mucous membrane) are the tendency to spread incidence of candidacies lesions of oral mucosa and periodontal therapeutic amid growing resistance of the disease, systematized and analyzed risk factors for Candida infection.*
Key words: *Candida, candidacies lesions of the oral mucosa, epidemiology candidacies, treatment non-removable orthodontic appliances.*

Анотація. *Актуальність дослідження герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми (ГАБЕЕ) обґрунтована високою частотою даної форми захворювання.*
Мета роботи – дослідити закономірності розвитку та особливості клінічного перебігу герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми.
В результаті клінічного дослідження анамнезу та особливостей виникнення та перебігу ГАБЕЕ у 77 хворих у віці від 18-59 років, показано, що у переважної кількості випадків захворювання розвивається на тлі змінення перебігу рецидивів простого герпесу: збільшення частоти та тривалості рецидивів, зростання діаметру та/або розширення зон герпетичного вогнища, формування резистентності до раніше ефективної терапії. Напередодні розвитку ГАБЕЕ більш ніж у 50% випадків мала місце місцева екзематизація та імпетигінізація простого герпесу. Такі ознаки є прогностичними в контексті спостереження хворих на простий герпес щодо виникнення ГАБЕЕ. Прояви ГАБЕЕ у 100% локалізуються на СОПР в поєднанні з ураженням шкіри у 76% випадках.
Ключові слова: *простий герпес, багатоформна ексудативна еритема, герпесасоційована багатоформна ексудативна еритема.'*

Актуальність. Проблема дослідження механізмів розвитку, розробки нових ефективних методів лікування та профілактики багатоформної ексудативної еритеми (БЕЕ) в низці хронічних рецидивуючих уражень слизової оболонки порожнини рота залишається актуальною. БЕЕ виникає як стоматит із гострим розвитком подій – поліморфними висипами на слизовій оболонці порожнини рота (та шкірі) із циклічним перебігом. Природа БЕЕ залишається не з’ясованою, адже серед теорій патогенезу розглядаються інфекційні, вірусні та мікотичні чинники, токсичні, у тому числі медикаментозні фактори, провокаційний вплив стресу та переохолодження тощо [3, 5].

Останнім часом заслуговують на увагу роботи, у яких доведено, що незалежно від розмаїття провокуючих чинників, клінічні прояви БЕЕ обумовлені, в основному, первинним ураженням судин з визволенням клітинних елементів та плазми у власне слизову оболонку [2]. Низка авторів [1-3, 7] вважають, що БЕЕ виникає внаслідок імунної відповіді за типом реакції гіперчутливості до власних гістіоцитів, які несуть вірусні та медикаментозні антигени. Серед вірогідних причин розвитку БЕЕ розглядаються герпетична та мікоплазменна інфекція та їх асоціації [2, 6, 8], медикаментозна гіперчутливість [6]. Особлива роль в розвитку БЕЕ належить імунним порушенням. Реакції гіперчутливості на лікарські препарати та віруси, наявність підвищеної агрегаційної активності сироватки по підношенню до макрофагів, присутність в зоні вогнищ ураження лімфоцитів, базофілів та відкладень фібрину підтверджують зацікавленість імунної системи в ґенезі даного стоматиту [5,8]. Актуальність досліджень щодо ефективних методів лікування й профілактики багатоформної ексудативної еритеми (БЕЕ) спонукає до пошуку ключових ланок патогенезу захворювання. На особливу увагу заслуговує той факт, що впродовж останніх років стає все більш вагомою частка інформаційних джерел про етіопатогенетичні асоціації БЕЕ з вірусом простого герпесу (ВПГ). За даними статистики, близько 80% БЕЕ спричинені ВПГ [3]

Висока частота розвитку БЕЕ на тлі хронічного рецидивуючого герпесу обумовили мету даного фрагменту комплексного дослідження, що полягала у вивченні закономірностей розвитку та особливостей клінічного перебігу герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми (ГАБЕЕ).

Матеріали і методи дослідження. У даному етапі дослідження було проаналізовано розвиток та клінічний перебіг ГАБЕЕ у 77 хворих, з них переважну більшість склали чоловіки – 52 особи (67,5%), відповідно жінки – 25 осіб (32,5%). Вік досліджуваних пацієнтів коливався від 18 до 59 років.

Діагноз БЕЕ ставили на підставі клінічних даних – оцінки елементів ураження на слизовій оболонці порожнини рота (СОПР), шкірі обличчя, інших зон, характерних для даного захворювання, оцінювали динаміку дебюту та його розвитку, рецидивів (тяжкість, частоту, тривалість); поєднання проявів на СОПР та шкірі.

Герпетична етіологія БЕЕ діагностувалася на підставі даних про термін проявів захворювання (від 24 годин до 8 днів) після виникнення елементів простого герпесу (згрупованих везикул із серозним вмістом, які розміщені на набряклій еритематозній слизовій оболонці та/або шкірі. Діагноз простого герпесу підтверджували за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Отже, до групи дослідження, результати якого представлені в даному фрагменті, увійшли пацієнти із БЕЕ, яка завжди розвивалася після типового редициву простого герпесу, підтвердженого ПЛР.

Результати та їх обговорення. Аналіз вікового розподілу досліджуваних пацієнтів з ГАБЕЕ засвідчив, що більшість (близько 70%) склали чоловіки. Спостерігались певні вікові закономірності, зокрема, у осіб чоловічої статі ГАБЕЕ розвивається переважно в молодому віці (18-31 рік), серед жінок подібної закономірності не відмічено: розвиток ГАБЕЕ зафіксовано з однаковою частотою – як у молодому віці, так і більш старшому – 35 – 40 років.

В результаті дослідження динаміки розвитку ГАБЕЕ в зв’язку із епізодами простого герпесу, нами було зазначено, що у всіх хворих прояви простого герпесу, після яких розвилася ГАБЕЕ, локалізувалися на обличчі. Так, найчастіше за все ураження були на губах – верхній та/або нижній, кутах рота, шкірі періоральної зони. Рідше – шкіра та слизова оболонка носа, у одного пацієнта – шкіра підборіддя. У двох випадках первинні висипи простого герпесу були відмічені також і в області геніталій. Рецидиви простого герпесу до появи проявів ГАБЕЕ у досліджуваних пацієнтів спостерігалися з частотою 3-4 рази на рік в середньому. Загострення, що спричинило розвиток ГАБЕЕ, проявлялося практично одночасно двома «біполярними» вогнищами простого герпесу, крім того, воно розвивалося через більш короткий інтервал часу (через 1 місяць після епізоду загострення, коли простий герпес локалізувався в одному випадку – лише на нижній губі, у другому – на верхній). Ситуація, коли напередодні розвитку ГАБЕЕ змінювався тип рецидивування простого герпесу, була типовою для більшості пацієнтів.

Аналізуючи особливості типу рецидивування простого герпесу, ми виявили, що у 48 пацієнтів (62,3%) розвитку ГАБЕЕ передували зміни тяжкості перебігу рецидивів простого герпесу. Так, з 56 пацієнтів 12 (21,4%) відмітили збільшення площі ураження на шкірі в порівнянні з попередніми рецидивами, в середньому на 12-17%. У 37 осіб (48,1%) рецидивуючий простий герпес був діагностований впродовж 4-7 років, разом з тим лише напередодні фіксації проявів БЕЕ, впродовж останніх 0,5 – 1,5 року, пацієнти відмічали розширення зони висипу під час рецидивів. При цьому даний факт мав місце на тлі збільшення частоти рецидивів простого герпесу в середньому вдвічі та/або подовженні тривалості рецидиву в середньому на 4-5 днів. Окрім того, майже усі пацієнти (72 особи, 93,5%) відмітили, що ефективні до цього засоби терапії простого герпесу втратили результативність або вимагали більш тривалого застосування. Більш того, більшість пацієнтів зазначають, що на тлі перманентного рецидивування простого герпесу практично 1 раз на 2-3 місяці зростала резистентність до традиційних засобів лікування (наприклад, крем Ацикловір, Зовіракс). Прояви рецидивів ГАБЕЕ відмічали після кожного загострення простого грепесу.

Отже, в більшості випаків ГАБЕЕ розвивається на тлі зростання тяжкості перебігу простого герпесу: збільшення частоти, тривалості рецидивів та/або площі уражень, стійкості до ефективної раніше терапії.

Хоча динаміка загострень простого герпесу у хворих на ГАБЕЕ в цілому не мала суттєвих розбіжностей з класичною БЕЕ, разом з тим спостерігалися певні закономірності. Так, у 43 осіб (55,8%) герпетичні везикули впродовж 4-5 діб відкривалися спонтанно або внаслідок випадкового травмування, після чого спостерігалося мокнуття в зоні виникнення ерозії зі зростанням ступеню набряку базису (в середньому на 30% від вихідного рівня) та/або утворенням нашарувань пухких кірок жовтуватого кольору. У 14 осіб (18,2%) на 3-4 добу рецидиву спостерігалася поява болючої тріщини з незначними виділеннями, також зі зростанням ступеню набряку основи.

Цікавим на нашу думку було проаналізувати стадії простого герпесу, на яких розвивається ГАБЕЕ. Так, час існування герпетичного афекту складав від 4 до 20 діб. При цьому 52 пацієнти (67,5%) відмітили, що розвиток сипу на шкірі мав місце на фоні

формування кірочки, тобто в крустозній стадії простого герпесу. У більшості (понад 50% випадків) виникло на тлі збільшення набряку його базису поряд з явищами мокнуття та утворення імпетигінозних корок. Отже, у більшості випадків ГАБЕЕ розвивається на 4-6 день рецидиву, частіше на фоні крустозної стадії простого герпесу.

Клінічні особливості морфологічного складу та динаміки проявів ГАБЕЕ проявилися наступним чином. Локалізація елементів ураження на шкірі та слизовій оболонці порожнини рота в цілому відповідала проявам при типовій БЕЕ, але мала деякі особливості. Так, при 100% ураженні СОПР, значному ураженні обличчя та тулубу, висипи на шкірі рук (типовий «кокард ний» висип) спостерігалися у 75% пацієнтів.

Первинні прояви простого герпесу на губах та СОПР під час низки попередніх рецидивів та напередодні діагностування ГАБЕЕ не стали гарантією безперечного залучення СОПР у процес формування клініки ГАБЕЕ. Тобто, ці дані збігаються зі спостереженнями низки вчених [7, 9, 10] про те, що з простим герпесом асоціюється так звана «мала» ексудативна еритема, тобто з мінімальним залученням слизових оболонок. Ми, в свою чергу, відмічали, за даними анкетування, що вкрай рідко спостерігається поєднане ураження декількох слизових оболонок, зокрема, порожнини рота та області геніталій одночасно.

Окрім проявів ГАБЕЕ на СОПР уважно ставилися до аналізу проявів висипів на шкірі, які були представлені типовими еритематозно-набряковими вогнищами за типом «мішені (кокарди)» до 3 см у діаметрі. В їхньому центрі у більшості випадків формувалися пухирі з щільною покришкою, які в подальшому мали тенденцію до підсихання з формуванням корочок. Сип мав поліморфний характер, з еритематозно-набряковими та еритематозно-бульозними вогнищами, поодинокими папулами та пустулами. У двох осіб ертематозно-бульозні висипи поєднувалися з геморагічними елементами, які складали близько 30% від усіх елементів сипу. На СОПР прояви були також характерними для типової форми БЕЕ та проявлялися вираженою еритемою, на тлі якої домінували ерозивно-виразкові ураження з вираженими больовими відчуттями, геморагічні корки на червоній облямівці губ та шкірі навколоротової зони.

На СОПР та шкірі обличчя, навколоротової зони та губ відмічалося безперечне домінування еритематозно-бульозної та еритематозно-набрякових проявів над іншими формами (у випадках відсутності даних про вторинне бактеріальне інфікування, за його наявності кількість пустул на шкірі та виразкових елементів на СОПР значно зростала).

При оцінці клінічної картини ГАБЕЕ були виявлені відмінності від токсико-алергічної форми БЕЕ, в той час як інфекційно-алергічний різновид комбінованого ураження СОПР та шкіри мав тотожні з ГАБЕ прояви. Зокрема, нами було проаналізовано такі характеристики проявів, як локалізація, діаметр та колір елементів, тенденція до їх росту та злиття. Крім того, відмічали розбіжності в суб’єктивних відчуттях пацієнтів. Якщо для токсико-алергічної форми були характерні відчуття жару та свербіння в шкірі, червоній облямівці губ різного ступеню, які відмітили 58 пацієнтів (75,3%), то при ГАБЕЕ подібні прояви спостерігалися рідко, менше 5%, та характеризувалися малою інтенсивністю. Тривалість існування ГАБЕЕ у пацієнтів варіювала від 3 місяців до 5 років. Частота рецидивування захворювання також була різною, від 2 разів на рік до щомісячної. Вираженість клінічної симптоматики у більшості випадків не залежала від частоти рецидивування.

В процесі дослідження пацієнти були розділені на 3 групи. За частоти рецидивів 2-4 рази на рік (26 пацієнтів) тривалість рецидиву складала від 3 до 6 тижнів, з поступовим проявом сипу та спонтанним регресом у випадку відсутності лікування. Суб’єктивна симптоматика була виражена слабо та в основному полягала у неприємних відчуттях під час прийому їжі (100% локалізація елементів ураження на СОПР та червоній облямівці губ), легке нездужання. За ступенем тяжкості такий перебіг ГАБЕЕ ми оцінювали як легкий.

При рецидивування 5-6 разів на рік (30 пацієнтів) прояви ГАБЕЕ з еритематозно-папульозними та еритематозно-ерозивними проявами в порожнині рота та на губах відмічалась у 22 осіб і відрізнялась більш значним, у порівнянні з попередньою групою, залученням загальностоматичних проявів, зокрема, субфебрильною температурою, нездужанням, втратою працездатності в зв’язку з вираженим больовим синдромом в порожнині рота та косметичні дефекти на губах та шкірі навколоротової зони, 14 осіб додатково відмічали наявний психологічний дискомфорт. Такий перебіг ГАБЕЕ ми оцінювали як середній ступінь тяжкості.

У групі з частотою рецидивування 6 та більше разів на рік, яку склали 21 особа, прояви ГАБЕЕ мали перманентно рецидивуючий характер. На тлі неповного регресу старих елементів тривало утворення нових. У 4 осіб спостерігалися симптоми інтоксикації, слабкість, зниження апетиту, підвищення температури тіла до 37,8о С. В порожнині рота та на губах превалювали еритематозно-деструктивні прояви ГАБЕЕ – ерозії, виразки, з низькою потенцією до епітелізації, що вкрай ускладнювало перебіг чергового рецидиву захворювання. В цілому такі пацієнти практично втрачали соціальний статус та потребували вивільнення від роботи. Деякі висловлювали думку про доцільність госпіталізації, навіть у дерматологічний або терапевтичний стаціонар. За наявності інтоксикаційного синдрому, особливо за умови вторинного бактеріального інфікування, що виражалося реґіонарним лімфаденітом, пустулізацією сипу (на шкірі та червоній облямівці губ), стан пацієнтів оцінювали як тяжкий.

Висновки. Таким чином, можна зробити висновки, що для ГАБЕЕ є характерними наступні клінічні особливості.

1. У переважної кількості випадків ГАБЕЕ розвивається на тлі змінення перебігу рецидивів простого герпесу: збільшення частоти та тривалості рецидивів, зростання діаметру та/або розширення зон герпетичного вогнища, формування резистентності до раніше ефективної терапії. Напередодні розвитку ГАБЕЕ більш ніж у 50% випадків має місце місцева екзематизація та імпетигінізація простого герпесу. Такі ознаки є прогностичними в контексті спостереження хворих на простий герпес щодо виникнення ГАБЕЕ.

2. Простий герпес, що спричиняє розвиток ГАБЕЕ, локалізується в області обличчя, хоча не завжди проявляється саме в порожнині рота. ГАБЕЕ, що розвивається на тлі такого герпесу, практично у 100% має прояви в порожнині рота.

3.ГАБЕЕ спостерігається вдвічі частіше у чоловіків, ніж у жінок. У чоловіків в молодому віці, у жінок – приблизно з однаковою частотою в молодому та середньому віці.

4.Для ГАБЕЕ є характерним поєднане ураження шкіри та слизових оболонок, насамперед, СОПР. Тенденція до злиття елементів ураження та периферичного росту не виражена, на відміну від токсико-алергічної форми БЕЕ.

5. ГАБЕЕ притаманна висока частота рецидивів – від 5 до 12 разів на рік.

6.Тяжкість перебігу клінічних проявів ГАБЕЕ залежить від наявності вторинного бактеріального інфікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні клініко-імунологічних кореляцій у хворих на ГАБЕЕ, визначенні імунологічних предикторів розвитку ГАБЕЕ у хворих на простий герпес.

Література

1. Aurelian L., Erythema multiforme in connection with HSV-1 / L. Aurelian, H. Kokuba, J. Burnett // Dermatology. l998.- vol. 97(3). - p. 219-222.

2. Kokuba H., Herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiform elesions are associated with HSV specific T-cell respons. / H. Kokuba, S. Imafuku, S. Huang, L. Aurelian // Brit-J- Dermatol. 1998.vol. 138(6)p.952-964

3. Hwang Y.S., Spruance S.L. The epidemiology of uncommon herpes simplex virus type 1 infections. Herpes Journal, 1999, vol. 6 (1), p. 16-19.

4. Cohen D.M. Cinnamon-induced oral erythema multiforme like sensitivity reaction / D.M. Cohen, I. Bhattacharyya // J. Am. Dent. Assoc. – 2000. – Vol. 131, N 7. – P. 929-934.

5. James E. Erythema multiforme: a practical approach to recent advances / E. James, M.D. Rasmussen // Pediatric Derm. – 2002. – Vol. 19. – P. 82.

6. 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.

7.Kokuba H., Longitudinal study of a patient with herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiforme. / H. Kokuba, S. Imafuku, J. Burnett, L. Aurelian // Dermatology, 2003.-198(3).- p. 33-242.

8.Kimura H., Detection and direct typing of gerpes simplex virus by polymerase chain reaction / H.Kimura, M.Shibata, Y.Kuzushima, T. Morishima // Med. Microbiol. Immunol. – 2006. – Vol. 179. – P. 177–184.

9. Nagornaja N.V. Gerpesvirusnye zabolevanija kak mezhdisciplinarnaja problema / N.V. Nagornaja // Novosti mediciny i farmacii. – 2007. – №5 (209). – S.13.

10. Kats J., Herpes-simplex-virus-assotiated erythema multiforme-a clinical therapeutic dilemma / J. Kats, A., Livneh J., Shemer Y. // Danon Pediatr-Dent .- 2009. - 21(6)- p.359-362.

UDC 616.311:616.523

SITUATIONAL ANALYSIS OF CHRONIC RECURRENT HERPETIC STOMATITIS IN THE FORECAST OF ITS COMPLICATIONS

СИТУАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ В ПРОГНОЗІ РОЗВИТКУ ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Snaider S.A.
Ph.D., professor,
Odessa National Medical University
Valikhovskiy lane, 2.
Odessa Ukraine 65082

Savvova A.O.
Assistant,
Odessa National Medical University
Valikhovskiy lane, 2.
Odessa Ukraine 65082

Шнайдер С.А.
докт.мед.наук, профессор завідуючий кафедрою загальної стоматології ОдНМУ,Одеський національний медичний університет
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, 65082

Саввова А.О.
ассистент кафедри загальної стоматології ОдНМУ Кафедра загальної стоматології
Одеський національний медичний університет
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, 65082

Abstract: *Identified common clinical manifestations and clinical risk factors for severe HRHS. Determined that the clinical signs of relapse of herpes infection frequent or permanent recurrence significantly reduce quality of life due to the almost constant severe pain, limited social activity in all its forms, the negative impact on the immune system. It is shown that among patients with severe form HRHS almost half dominated by women (51 vs. 26). Hard degree HRHS evident even when disease duration from 1 to 3 years in 35.1% of patients, indicating a severe outlook for further development of complicated forms and diseases associated with HRHS.*
Keywords: *chronic recurrent herpetic stomatitis, severe course, clinical risk factors.*

Анотація. *Визначені клінічні прояви та загальні клінічні фактори ризику розвитку тяжкої форми ХРГС. Визначено, що клінічні прояви рецидиву герпетичної інфекції при частому або перманентному рецидивуванні значно знижують якість життя пацієнта в зв’язку із практично постійним вираженим больовим синдромом, обмеженістю соціальної активності в усіх її проявах, негативного впливу на імунну систему. Показано, що серед хворих*