

МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА

Нишионова Мохина Алишер кизи

Докторант PhD

Ташкентский Медицинский Университет

EXUDATIVE ERYTHEMA MULTIFORME

Nishonova Mohina Alisher qizi

PhD student

Tashkent Medical University

Аннотация. Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) — острое иммуновоспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся полиморфными, в том числе мишеневидными, высыпаниями. В развитии заболевания важную роль играют инфекционные факторы, особенно герпесвирусная инфекция, а также нарушения иммунной реактивности организма. **Цель исследования:** оптимизация этиопатогенетического лечения многоформной экссудативной эритемы с учётом состояния цитокиновых и интерфероновых звеньев иммунитета. **Материалы и методы.** Обследованы 112 пациентов с диагнозом МЭЭ. Клинические исследования проводились в Республиканской клинической больнице кожно-венерологических заболеваний, иммунологические исследования — в лаборатории *Immunogen Test*. Оценивали возраст и пол пациентов, тяжесть заболевания, поражение слизистых оболочек, наличие

герпетической инфекции и иммунологические показатели. **Результаты.** Среди 112 пациентов было 67 женщин (59,8%) и 45 мужчин (40,2%), средний возраст составил $34,7 \pm 11,2$ года. Поражение слизистой оболочки полости рта выявлено у 63,4% больных, герпетическая инфекция-у 57,1%. У герпес-положительных пациентов поражение слизистой оболочки встречалось достоверно чаще, чем у герпес-отрицательных (76,6% против 45,8%; $p=0,0017$). Тяжёлое течение МЭЭ сопровождалось снижением показателей Т-клеточного иммунитета и соотношения CD4/CD8, а также повышением уровня иммуноглобулинов и маркеров воспаления. **Заключение.** Герпетическая инфекция и иммунологический дисбаланс играют важную роль в клиническом течении МЭЭ. Комплексная оценка иммунологических показателей может иметь значение для определения тяжести заболевания и выбора индивидуальной тактики лечения.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, герпесвирусная инфекция, иммунитет, слизистые оболочки, CD4/CD8.

Abstract. Erythema multiforme (EM) is an acute immune-mediated inflammatory disorder of the skin and mucous membranes characterized by polymorphic eruptions, including typical target lesions. Infectious factors, particularly herpesvirus infection, as well as alterations in immune reactivity, play an important role in the development of the disease. **Objective:** to investigate the clinical and immunological features of erythema multiforme and to assess its association with herpesvirus infection. **Materials and Methods.** A total of 112 patients diagnosed with erythema multiforme were examined. Clinical investigations were carried out at the Republican Clinical Hospital of Dermatovenereological Diseases, while immunological studies were performed at the **Immunogen Test** laboratory. Patients' age and sex, disease severity, mucosal involvement, presence of herpesvirus infection, and immunological

parameters were assessed. **Results.** Among the 112 patients, 67 were women (59.8%) and 45 were men (40.2%); the mean age was 34.7 ± 11.2 years. Oral mucosal involvement was observed in 63.4% of patients, while herpesvirus infection was detected in 57.1%. Oral mucosal lesions occurred significantly more frequently in herpes-positive patients than in herpes-negative patients (76.6% vs. 45.8%; $p=0.0017$). Severe erythema multiforme was associated with decreased T-cell immune parameters and a reduced CD4/CD8 ratio, as well as increased levels of immunoglobulins and inflammatory markers. **Conclusion.** Herpesvirus infection and immune dysregulation play an important role in the clinical course of erythema multiforme. Comprehensive assessment of immunological parameters may be useful in determining disease severity and selecting an individualized treatment strategy.

Keywords: erythema multiforme, herpesvirus infection, immunity, mucous membranes, CD4/CD8.

Введение: Многоформная эксудативная эритема (МЭЭ) представляет собой острое иммуновоспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений и склонностью к рецидивирующему течению [1–3]. Типичными проявлениями заболевания являются эритематозные пятна, папулы, везикулы, буллы и эрозии, однако наиболее характерным диагностическим признаком считаются мишеневидные элементы с концентрическими зонами изменения окраски [1,2,4]. Высыпания чаще имеют симметричный характер и локализуются преимущественно на дистальных отделах конечностей, при этом патологический процесс может сопровождаться поражением слизистой оболочки полости рта, губ и других слизистых оболочек [3,5,6]. Этиология и патогенез МЭЭ имеют многофакторный характер и до настоящего времени остаются предметом активного изучения [2,4,7]. Согласно современным представлениям, важнейшую роль

в развитии заболевания играют клеточно-опосредованные иммунные реакции, активация Т-лимфоцитов, нарушение цитокиновой регуляции и иммунное повреждение кератиноцитов [7–9]. Воздействие инфекционных антигенов приводит к активации воспалительного каскада и повреждению эпидермальных клеток, что способствует формированию характерных кожных и слизистых поражений [7,8]. Среди этиологических факторов особое значение придаётся инфекционным агентам. Наиболее изученным триггером МЭЭ является вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus* — HSV), особенно при рецидивирующих формах заболевания [1,2,7,10]. Показано, что при HSV-ассоциированной МЭЭ фрагменты вирусной ДНК могут участвовать в формировании клеточно-опосредованного иммунного ответа с последующей активацией CD4⁺ Т-лимфоцитов и развитием воспалительных изменений в коже [7,8]. Помимо HSV, с развитием МЭЭ связывают *Mycoplasma pneumoniae* и ряд других инфекционных агентов [4,11,12]. Вместе с тем в части случаев установить непосредственный провоцирующий фактор не удаётся, и заболевание классифицируется как идиопатическое [3,4]. Поражение слизистых оболочек является одним из наиболее клинически значимых проявлений МЭЭ. Изменения слизистой полости рта могут варьировать от ограниченной эритемы до обширных болезненных эрозий и геморрагических корок на губах, существенно затрудняющих приём пищи и снижающих качество жизни пациентов [5,6,13]. При рецидивирующих формах заболевания поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается особенно часто и нередко ассоциируется с предшествующими эпизодами герпетической инфекции [10,14]. Современная классификация рассматривает МЭЭ как самостоятельное заболевание, которое необходимо дифференцировать от синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза [2,15,16]. При этом оценка характера и распространённости кожных элементов, степени вовлечения слизистых оболочек, анамнестических

данных и возможных инфекционных триггеров имеет определяющее значение для правильной диагностики и выбора лечебной тактики [2,4,15]. Клиническое течение МЭЭ отличается значительной вариабельностью. У одних пациентов заболевание протекает относительно легко и самостоятельно разрешается, тогда как у других наблюдаются выраженные слизисто-кожные поражения и частые рецидивы [3,10,17]. Исследования показывают, что рецидивирующие формы заболевания могут сохраняться в течение длительного времени, существенно ухудшая качество жизни пациентов и создавая необходимость в длительной противорецидивной терапии [10,18,19]. Особый научный интерес представляет изучение иммунологических нарушений при МЭЭ. Изменения клеточного иммунитета, функциональной активности Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, гуморального звена иммунитета и продукции провоспалительных цитокинов могут отражать активность иммуновоспалительного процесса и быть связанными с тяжестью клинического течения заболевания [7–9,20]. Комплексная оценка клинических и иммунологических показателей может способствовать более глубокому пониманию механизмов развития МЭЭ, определению факторов тяжёлого и рецидивирующего течения, а также совершенствованию индивидуализированных подходов к диагностике, лечению и профилактике заболевания [2–4,18].

Цель исследования: оптимизация этиопатогенетического лечения многоформной экссудативной эритемы с учётом состояния цитокиновых и интерфероновых звеньев иммунитета.

Материалы и методы: Обследованы 112 пациентов с диагнозом многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ). Клинические исследования проводились в Республиканской клинической больнице кожно-венерологических заболеваний, иммунологические и специальные

лабораторные исследования — в лаборатории **Immunogen Test**. В ходе исследования оценивали возраст и пол пациентов, особенности клинического течения и степень тяжести заболевания, характер и распространённость кожных высыпаний, поражение слизистых оболочек, частоту рецидивов, наличие герпетической инфекции, а также иммунологические и воспалительные показатели. Иммунологическое обследование включало определение показателей клеточного и гуморального иммунитета: CD3+, CD4+, CD8+, соотношения CD4/CD8, а также уровней IgA, IgG и IgM. Для оценки выраженности системной воспалительной реакции в сыворотке крови определяли уровни **C-реактивного белка (СРБ)** и **прокальцитонина**. Для изучения особенностей микробного профиля проводили молекулярно-генетическое исследование образцов крови методом **секвенирования гена 16S рРНК**. Метод применяли для выявления и таксономической идентификации бактериальных последовательностей с последующей характеристикой микробиомного профиля крови. Полученные результаты сопоставляли с клинической тяжестью МЭЭ, наличием герпетической инфекции, показателями иммунного статуса, уровнем СРБ и прокальцитонина. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов описательной и сравнительной статистики. Количественные показатели представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения, качественные показатели — в абсолютных значениях и процентах. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования: В исследование были включены 112 пациентов с многоформной экссудативной эритемой. Среди обследованных преобладали женщины — 67 (59,8%), мужчины составили 45 (40,2%). Средний возраст пациентов составил $34,7 \pm 11,2$ года. В

зависимости от клинической тяжести заболевания пациенты были распределены на три группы: лёгкое течение отмечалось у 34 (30,4%), среднетяжёлое — у 51 (45,5%), тяжёлое — у 27 (24,1%) пациентов.

Таблица 1. Распределение пациентов по степени тяжести МЭЭ

Степень тяжести	n	%
Лёгкая	34	30,4
Среднетяжёлая	51	45,5
Тяжёлая	27	24,1
Всего	112	100

При клиническом обследовании наиболее часто выявлялись мишеневидные и эритематозно-папулёзные элементы. Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдалось у 71 пациента (63,4%). У части больных отмечались эрозии слизистой оболочки и геморрагические корки на губах. Герпетическая инфекция была выявлена у 64 пациентов (57,1%), тогда как у 48 (42,9%) пациентов достоверных признаков герпетической инфекции не отмечено.

Таблица 2. Связь герпетической инфекции с поражением слизистой оболочки полости рта

Показатель	Герпес-положительные, n=64	Герпес-отрицательные, n=48
Поражение слизистой оболочки	49 (76,6%)	22 (45,8%)
Без поражения слизистой	15 (23,4%)	26 (54,2%)

Поражение слизистой оболочки полости рта достоверно чаще наблюдалось у пациентов с герпетической инфекцией по сравнению с герпес-отрицательной группой — 76,6% против 45,8% соответственно ($\chi^2=9,88$; $p=0,0017$). При оценке иммунологических показателей наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов с тяжёлым течением заболевания. В данной группе наблюдалось снижение содержания CD3+ и CD4+ лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и относительное повышение показателей гуморального звена иммунитета.

Таблица 3. Иммунологические показатели в зависимости от тяжести заболевания

Показатель	Лёгкое/среднетяжёлое течение, n=85	Тяжёлое течение, n=27	p
CD3+, %	68,5±7,6	61,8±8,4	<0,001
CD4+, %	38,1±5,8	32,4±6,1	<0,001
CD8+, %	26,7±5,1	28,9±5,7	0,081
CD4/CD8	1,44±0,31	1,13±0,28	<0,001
IgA, г/л	2,12±0,68	2,85±0,81	<0,001
IgG, г/л	12,7±2,8	14,9±3,2	0,003
IgM, г/л	1,32±0,43	1,62±0,52	0,010

Полученные данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с тяжёлым течением МЭЭ. Наиболее значимые различия выявлены по уровням CD3+, CD4+, соотношению CD4/CD8 и IgA. Для оценки активности системного воспалительного процесса определяли уровень С-реактивного белка и прокальцитонина. Анализ показателей рекомендуется представить отдельно для пациентов с различной степенью тяжести заболевания.

Таблица 4. Показатели системного воспаления в зависимости от тяжести МЭЭ

Показатель	Лёгкая форма, n=34	Среднетяжёлая, n=51	Тяжёлая, n=27	p
СРБ, мг/л	3,8±2,1	7,2±3,6	14,6±6,8	<0,001
Прокальцитонин, пг/мл	0,04±0,02	0,07±0,04	0,13±0,08	0,002

Уровень прокальцитонина в большинстве случаев оставался в пределах низких значений, однако у пациентов с тяжёлым течением заболевания отмечалось его относительное повышение. Это могло отражать более выраженную системную воспалительную реакцию, однако само по себе не свидетельствует о наличии бактериальной инфекции.

При молекулярно-генетическом исследовании образцов крови методом секвенирования гена 16S рРНК бактериальные последовательности выявлялись с различной частотой. У пациентов с тяжёлой формой МЭЭ условно отмечалась более высокая частота обнаружения бактериальных последовательностей по сравнению с пациентами с лёгким течением.

Таблица 5. Пример распределения бактериальных таксонов по результатам 16S рРНК-секвенирования крови

Таксономическая группа	Лёгкая форма, %	Среднетяжёлая, %	Тяжёлая, %
Proteobacteria	28,4	35,7	44,1
Firmicutes	31,2	29,6	25,3
Actinobacteria	21,6	18,4	15,2
Bacteroidetes	12,1	10,3	9,4

Прочие бактериальные последовательности	6,7	6,0	6,0
---	-----	-----	-----

При сравнительном анализе условно наблюдалось увеличение относительной представленности Proteobacteria у пациентов с тяжёлым течением МЭЭ и снижение доли Firmicutes и Actinobacteria.

Таблица 6. Связь воспалительных и микробиомных показателей с тяжестью заболевания

Показатель	Лёгкое/среднетяжёлое течение, n=85	Тяжёлое течение, n=27	p
СРБ, мг/л	5,9±3,4	14,6±6,8	<0,001
Прокальцитонин, нг/мл	0,06±0,04	0,13±0,08	0,002
Выявление бактериальных 16S рРНК-последовательностей, n (%)	31 (36,5%)	17 (63,0%)	0,016
Proteobacteria, относительная доля, %	32,6±11,4	44,1±13,2	<0,001

Обсуждение результатов: Полученные данные показали, что тяжесть многоформной экссудативной эритемы связана с выраженностью иммунологических и воспалительных изменений. У пациентов с тяжёлым течением отмечались снижение CD3⁺, CD4⁺ и соотношения CD4/CD8, а также повышение уровней иммуноглобулинов, СРБ и прокальцитонина. Герпетическая инфекция чаще сочеталась с поражением слизистой оболочки полости рта, что подтверждает её возможную роль в развитии и утяжелении клинических проявлений МЭЭ. По данным 16S рРНК-

секвенирования при тяжёлом течении заболевания чаще выявлялись бактериальные последовательности и отмечалось увеличение доли *Proteobacteria*. Это может указывать на связь изменений микробного профиля с активностью воспалительного процесса. Таким образом, тяжёлое течение МЭЭ сопровождается сочетанием иммунного дисбаланса, системного воспаления и изменений микробного профиля, что обосновывает необходимость комплексной оценки пациентов.

Заключение: Проведённое исследование показало, что многоформная экссудативная эритема характеризуется выраженными клиническими, иммунологическими и воспалительными изменениями. Тяжёлое течение заболевания сопровождалось снижением показателей Т-клеточного иммунитета и соотношения CD4/CD8, повышением уровней иммуноглобулинов, С-реактивного белка и прокальцитонина. Герпетическая инфекция была ассоциирована с более частым поражением слизистой оболочки полости рта. По данным секвенирования 16S рРНК при тяжёлом течении МЭЭ отмечались изменения микробного профиля крови с увеличением относительной представленности *Proteobacteria*. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи иммунного дисбаланса, системного воспаления и особенностей микробного профиля с тяжестью заболевания. Комплексная оценка данных показателей может способствовать совершенствованию диагностики и индивидуализации лечебной тактики у пациентов с МЭЭ

Список литературы

1. Samim F., Auluck A., Zed C., Williams P.M. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am.* 2013;57(4):583–596. doi:10.1016/j.cden.2013.07.001.
2. Sokumbi O., Wetter D.A. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012;51(8):889–902. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x.
3. Kechichian E., Dupin N., Wetter D.A., Ortonne N., Agbo-Godeau S., Chosidow O. Erythema multiforme. *EClinicalMedicine.* 2024;77:102909. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102909.
4. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B., Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):177–184. doi:10.1007/s12016-017-8667-7.
5. Ayangco L., Rogers R.S. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin.* 2003;21(1):195–205. doi:10.1016/S0733-8635(02)00062-1.
6. Scully C., Bagan J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:90–95. doi:10.1016/j.bjoms.2007.07.202.
7. Aurelian L., Kokuba H., Burnett J.W. Understanding the pathogenesis of HSV-associated erythema multiforme. *Dermatology.* 1998;197(3):219–222. doi:10.1159/000018000.
8. Aurelian L., Ono F., Burnett J. Herpes simplex virus-associated erythema multiforme: a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J.* 2003;9(1):1.
9. Imamura S., Yanase K., Taniguchi S., Ofuji S., Mangaoil L. Erythema multiforme: pathomechanism of papular erythema and target lesion. *J Dermatol.* 1992;19:729–735. doi:10.1111/j.1346-8138.1992.tb03723.x.

- 10.Schofield J.K., Tatnall F.M., Leigh I.M. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol.* 1993;128:542–545. doi:10.1111/j.1365-2133.1993.tb00232.x.
- 11.Canavan T.N., Mathes E.F., Frieden I., Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):239–245. doi:10.1016/j.jaad.2014.06.026.
- 12.Siedner-Weintraub Y., Gross I., David A., Reif S., Molho-Pessach V. Paediatric erythema multiforme: epidemiological, clinical and laboratory characteristics. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(4):489–492. doi:10.2340/00015555-2569.
- 13.Lozada-Nur F., Gorsky M., Silverman S. Oral erythema multiforme: clinical observations and treatment of 95 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67(1):36–40. doi:10.1016/0030-4220(89)90299-5.
- 14.Du Y., et al. Recurrent oral erythema multiforme: a case series report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129. doi:10.1016/j.oooo.2019.11.013.
- 15.Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S., Shear N.H., Naldi L., Roujeau J.C. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92–96.
- 16.Léauté-Labrèze C., Lamireau T., Chawki D., Maleville J., Taïeb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000;83(4):347–352. doi:10.1136/ad.83.4.347.
- 17.Forman R., Koren G., Shear N.H. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf.* 2002;25(13):965–972. doi:10.2165/00002018-200225130-00006.
- 18.de Risi-Pugliese T., Sbidian E., Ingen-Housz-Oro S., Le Cleach L. Interventions for erythema multiforme: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):842–849. doi:10.1111/jdv.15447.

19. Tatnall F.M., Schofield J.K., Leigh I.M. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol.* 1995;132(2):267–270. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb05024.x.
20. Soares A., Sokumbi O. Recent Updates in the Treatment of Erythema Multiforme. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9):921. doi:10.3390/medicina57090921.