

doi : 10.52485/19986173_2022_3_99

УДК 616.5-002.157

Кибалина И.В., Смольникова А.А., Федотова У.Д., Сормолотова И.Н.

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МНОГОФОРМНОЙ
ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В обзорной статье представлена современная информация о клинико-патогенетических особенностях многоформной экссудативной эритемы на основе анализа имеющихся научных статей, индексируемых в базах данных РИНЦ, PubMed и Web of Science. Многоформная экссудативная эритема является иммуноопосредованным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит реакция гиперчувствительности 4 типа с появлением в эпителии цитотоксических Т-лимфоцитов. Основная причина заболевания не выявлена, однако определены предрасполагающие факторы, к которым относят инфекционные и/или лекарственные триггеры. Для данного заболевания характерно появление акрально расположенных очагов-мишеней, иногда сопровождающихся эрозиями слизистой оболочки полости рта, половых органов и глаз. Для постановки диагноза многоформной экссудативной эритемы достаточно анамнеза заболевания и результатов объективного клинического осмотра.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, этиология, патогенез, клинические симптомы, синдром Стивенса-Джонсона

Kibalina I.V., Smolnikova A.A., Fedotova U.D., Sormolotova I.N.

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF MULTIFORM EXUDATIVE Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

Abstract. The review article presents up-to-date information on the clinical and pathogenetic features of multiform exudative erythema based on the analysis of available scientific articles indexed in the RSCI, PubMed and Web of Science databases. Erythema multiforme exudative is an immuno-mediated disease, the pathogenesis of which is based on a type 4 hypersensitivity reaction with the appearance of cytotoxic T-lymphocytes in the epithelium. The main cause of the disease has not been identified, but predisposing factors have been identified, which include infectious and/or drug triggers. This disease is characterized by the appearance of acraly located foci-targets, sometimes accompanied by erosions of the mucous membrane of the oral cavity, genitals and eyes. anamnesis of the disease and the results of an objective clinical examination are sufficient to diagnose multiform exudative erythema.

Keywords: erythema multiforme, etiology, pathogenesis, clinical symptoms, Stevens-Johnson syndrome.

В современных источниках литературы представлена информация о патогенезе, клинических проявлениях и осложнениях многоформной экссудативной эритемы. Впервые упоминания о данной патологии встречались в трудах древнеримского ученого Авла Корнелия Цельса (25г. до н. э. – 50г. н.э.), а термин «многоформная экссудативная эритема» был предложен основателем дерматологической научной школы Фердинандом фон Гебра в 1860 году.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) является острым дерматозом иммунного генеза, характеризующимся формированием реакции гиперчувствительности, поражением кожи и слизистых оболочек в виде иммуноопосредованной воспалительной реакции, образованием мишеневидных очагов поражения, склонных к рецидивированию чаще в осенне-весенний период или саморазрешению [1-3].

Этиология и патогенез МЭЭ до конца не изучены [4, 5]. На сегодняшний день описаны множественные триггерные факторы, приводящие к развитию МЭЭ (новообразования злокачественного генеза; аутоиммунные патологические состояния; вакцинации от паротита, кори, краснухи, пневмококка, туберкулеза; системные заболевания

– саркоидоз, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, лимфома, лейкоз), однако доминирующее значение принадлежит лекарственным препаратам (НПВС, антибактериальные препараты, противозепилептические средства, сульфаниламиды, пенициллины, барбитураты, аллопуринол, фенилбутазон) и инфекционным триггерным факторам (вирус простого герпеса первого и второго типов, *Mycoplasma pneumoniae*, новая коронавирусная инфекция, вирус гепатита В и С, вирус Эпштейна-Барра, аденовирусы, грибковые инфекции) [1-6]. Часто фоновой патологией являются очаги хронической инфекции: пародонтит, хронический тонзилит, отит и гайморит [2, 4, 7]. Согласно данным литературы, к факторам, способствующим частым эпизодам рецидивирования дерматоза, относят: вирус простого герпеса, *Mycoplasma pneumoniae*, вирус гепатита С, грибы рода *Candida*, интоксикации бензойной кислотой [1, 4, 8]. Однако в 60% случаев рецидивов триггерный фактор неизвестен. По этиологическому признаку выделено две формы МЭЭ: токсико-аллергическая и инфекционно-аллергическая.

Ученые связывают возникновение данного заболевания с реакцией гиперчувствительности 4 типа, некоторыми инфекционными, медикаментозными и другими причинами [2, 3]. В основе патогенеза происходит образование циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, отложение IgM и С3-компонента комплемента в кровеносных сосудах дермы [5, 7, 8]. Чаще всего МЭЭ относят к инфекционно-аллергическим патологиям, однако некоторые исследователи считают дерматоз токсико-аллергическим заболеванием, но опираясь на имеющиеся литературные источники, патологию можно отнести к вирус-ассоциированным видам дерматозов [4-9]. У больных прослеживается генетически детерминированный характер заболевания, обусловленный ассоциацией кожных проявлений с аллелями HLA-DR53, HLA-62, HLA-B35 [7, 9]. При МЭЭ, ассоциированной с вирусом простого герпеса, циркулирующего в крови, запускаются процессы его фагоцитирования циркулирующими мононуклеарами с последующей транспортировкой в базальный и шиповатый слои эпидермиса, активацией Т-хелперов (CD4+) и синтезом ИФН- γ , ФНО- α , стимулирующими формирование специфических патологических процессов в коже. При лекарственно-индуцированной МЭЭ активируется продукция лейкоцитами ИФН- γ , перфоринов и гранзимов, способствующих эпидермальной деструкции [8, 9, 11].

МЭЭ преимущественно болеют подростки и мужчины молодого возраста (соотношение мужчин и женщин составляет 3:2). Заболевание дебютирует с формирования недлительного продромального периода в виде астенического синдрома, слабости, миалгии, лихорадки, боли в суставах и в горле [1, 8, 11]. Усугубление клинических симптомов продромального периода происходит при вовлечении в патологический процесс слизистых оболочек, что может являться непосредственно проявлениями МЭЭ или инфекционной патологии, которая впоследствии будет триггером для развития МЭЭ [12-15]. В небольшом количестве клинических случаев МЭЭ может проявляться как кожный синдром при болезни Кавасаки.

Единой клинической классификации МЭЭ не существует, однако в зависимости от преобладания первичных морфологических элементов выделяют папулезную, пятнистую, пятнисто-папулезную, везикулезную, буллезную, везикуло-буллезную формы. Верификацию диагноза МЭЭ проводят на основании клинических специфических признаков и патогномоничных очагов поражения в виде мишеней и морфологических элементов на слизистых оболочках [1, 3, 12].

МЭЭ подразделяется на четыре группы по морфологическому признаку (возможно формирование везикул при всех вариантах):

1. Классические типичные мишеневидные очаги с четкими границами с разграниченными тремя зонами.
2. Отечные возвышающиеся мишеневидные очаги без четких границ, имеющие две зоны.
3. Плоские мишеневидные очаги без четких границ, имеющие две зоны.
4. Пятна неправильной формы пурпурного цвета различного размера.

Клиническая картина МЭЭ многообразна, форма и цвет морфологических элементов могут изменяться, формируя ложный полиморфизм, что затрудняет диагностику заболевания. После продромального периода дебют клинических проявлений поражения кожи характеризуется образованием округлых папул розово-красного цвета, окруженных очагами просветления [13, 14, 15]. Высыпания появляются толчкообразно в течение 10-15 дней. Увеличиваясь в размерах, папулы трансформируются в округлые мишеневидные очаги красно-синюшного цвета менее 3 см в диаметре с четкими границами, плотные при пальпации. По периферии папул образуется отечный валик, а центр элемента, постепенно западая, приобретает цианотичный оттенок («симптом мишени», «радужной оболочки» или «бычьего глаза») [16, 17, 18, 19].

В структуре очагов выделяют три зоны: центральный диск темной эритемы или пурпуры, который может стать некротическим или трансформироваться в плотную везикулу; кольцо пальпируемого бледного отечного участка; наружное кольцо эритемы [1, 8]. Не исключено формирование только двух зон в виде атипичных очагов поражения. Субъективно высыпания сопровождаются зудом. Патологические элементы склонны к слиянию с образованием гирлянд и дуг. Появляются полиморфные высыпания на коже в виде эритемы и пузырьков округлой формы, небольших размеров, плоских, с толстой крышкой, наполненных опалесцирующей жидкостью, расположенных, как правило, в центре папул. Вторичными морфологическими элементами при МЭЭ являются эрозии, корки, чешуйки, гиперпигментные пятна, не имеющие клинических особенностей. Разрешение высыпаний продолжается в течение 2-3 недель без формирования рубцов. Пигментные пятна, появляющиеся на месте папул, имеют желтовато-коричневую окраску. Патогномичным симптомом является «кокарда» – структурный патологический элемент, состоящий из синюшно-багрового пятна, пузырька или папулы и корки в центральной части элемента. Для данного заболевания характерна излюбленная локализация поражений [3, 9, 16, 19]. При МЭЭ очаги поражения носят симметричный характер с локализацией на коже разгибательной поверхности конечностей с группированием элементов вокруг локтей и коленей, реже поражается кожа туловища. У 30-60% пациентов в патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки (губы, щеки и десны, аногенитальная область, дыхательные пути, глотка, слизистая глаз), в связи с чем МЭЭ подразделяется на две формы – легкую (без поражения слизистых оболочек, общее состояние не нарушается) и тяжелую (с поражением слизистых оболочек, с распространенным характером высыпаний и общим недомоганием) [7, 12, 15, 18]. При поражении слизистой оболочки глаз может формироваться нарушение зрения, кератит, увеит и рубцевание. С вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки пищевода формируются стриктуры, при вскрытии пузырей остаются болезненные эрозии. При осложненном течении МЭЭ возможно формирование эрозий верхних дыхательных путей с развитием пневмонии. Патологический очаг регрессирует через 2-3 недели после образования без формирования рубцов и атрофии, однако могут оставаться пятна желто-коричневой окраски. Рецидивы МЭЭ имеют сезонность (весна и осень), не исключено беспрерывно рецидивирующее течение [4].

При тяжёлых формах МЭЭ отмечается умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, увеличение СОЭ [2, 10-12]. Для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза в настоящее время исследуют мазки-отпечатки с поверхности пораженных участков кожи и слизистой, а также изучают микроскопическое строение клеток поврежденной ткани.

Чаще всего пациенты, заболевшие многоформной экссудативной эритемой, жалуются на появление болей в полости рта, повышение температуры тела до 38-39 °С, приступы головной боли, дискомфорт в горле, а также болевые ощущения в мышцах и суставах. МЭЭ характеризуется появлением отека слизистой оболочки полости рта, образованием эритемы, а также возникновением на красной кайме губ толстых геморрагических корок, образующихся в результате экссудации [12, 16, 19]. При этом возникает острая боль, увеличивающаяся во время движения губ и языка, а также проблемы, связанные с приемом пищи и расстройством речи. Очень часто можно увидеть субэпителиальные пузыри, после

вскрытия которых формируются сливные эрозии, покрытые трудно отделяющимся плотным фибринозным налетом. Регионарные лимфатические узлы увеличиваются в размерах, отмечается их болезненность [14].

Клинические проявления многоформной экссудативной эритемы многообразны: очаги поражения изменяют свою форму и окраску, образуя ложный полиморфизм [15]. Это приводит к сложностям в морфологической диагностике заболевания.

Самыми ранними проявлениями МЭЭ являются круглые, эритематозные папулы, которые окружены участками просветления. Папулы увеличиваются в размерах, меняется их окраска и происходит формирование мишеневидных очагов [17]. Очаг-мишень состоит из эпидермального некроза, который расположен по центру и выглядит как волдырь [17]. Вокруг зоны эпидермального некроза образуется темно-красная воспалительная зона, окруженная более светлым отечным кольцом с эритематозной зоной по периферии. Очаги поражения чаще всего распределяются симметрично на разгибательных поверхностях конечностей. МЭЭ может протекать с атипичной морфологической картиной, которая характеризуется плохо выраженной границей между зонами [18]. В настоящее время имеются данные о появлении очагов в тех зонах, которые были подвержены физическим травмам или солнечным ожогам. Это говорит об изоморфной реакции и фоточувствительности [19]. В редких случаях морфологические элементы могут появляться после травматизации кожи и гиперинсоляции. Отмечается феномен Кёбнера, при котором вокруг зоны травматизации образуются мишеневидные очаги.

Для верификации диагноза МЭЭ при осмотре кожи пациента должны быть выявлены мишеневидные очаги с тремя зонами, в анамнезе – триггерные факторы, в лабораторных исследованиях – лейкоцитоз, ускорение СОЭ [1-8]. МЭЭ дифференцируют со следующими патологическими состояниями: острым герпетическим стоматитом, эрозивной формой красного плоского лишая, хроническим рецидивирующим герпесом, пузырьчаткой, вторичным сифилисом, узловатой эритемой, системной красной волчанкой, токсидермией, болезнью Кавасаки, медикаментозным стоматитом, атрофирующим буллезным дерматитом Лорты – Жакоба, уртикарным васкулитом [3, 10, 11, 13]. Если сравнивать МЭЭ с синдромом Стивенса–Джонсона, то компонент дермального воспаления более заметен при МЭЭ, а компонент эпидермального некролиза более изолирован, при этом не наблюдаются большие пласты эпидермального некроза.

Выводы.

1. Многоформная экссудативная эритема – редкое иммуноопосредованное заболевание, возникающее в результате влияния инфекционных или лекарственных триггерных факторов.
2. Поражение кожи при МЭЭ имеет диагностические особенности: три концентрические зоны изменения цвета.
3. Морфологические элементы при МЭЭ локализуются преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей и слизистых оболочках.

Заключение.

Знание клинических проявлений МЭЭ позволяет своевременно диагностировать данное заболевание и дифференцировать его от других патологических состояний. Однако основная причина МЭЭ не выявлена, и для лечения МЭЭ применяются симптоматическая и патогенетическая терапия, способствующие регрессу клинических проявлений и предотвращению развития осложненных форм.

Информация о финансировании.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Кибалина И.В. – 30%, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста статьи, утверждение окончательного текста статьи

Смольников А.А. – 30%, написание текста статьи

Федотова У.Д. – 30%, написание текста статьи

Сормолотова И.Н. – 10%, обзор публикаций по теме статьи

Список литературы:

1. Булгакова А.И., Хисматуллина З.Р., Зацепина М.В., Кудрявцева Ю.А. О клиническом течении многоформной экссудативной эритемы полости рта (обзор литературы). Пародонтология. 2020. 25(1). 71–74. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-1-71-74
2. Шава С.Н., Сердюкова Е.А. Особенности течения и лечения многоформной экссудативной эритемы на современном этапе. Лекарственный вестник. 2016. 4(64). 41–43.
3. Гилева О.С., Либик Т.В., Позднякова А.А., Гибадуллина Н.В., Сюткина Е.С., Коротин С.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения. DENTAL FORUM. 2019. 1(72). 27–36.
4. Зыкеева С.К., Билисбаева М.О. Изменения слизистой оболочки полости рта при различных заболеваниях у детей и подростков. Вестник Казанского национального медицинского университета. 2019. 1. 179–183.
5. Хелминская Н.М., Краветс В.И., Гончарова А.В. Проявления многоформной экссудативной эритемы в полости рта. Российский медицинский журнал. 2014. 20(5). 29–31.
6. Canavan T.N., Mathes E., Frieden I., Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae - induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015. 72(2). 239–245. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
7. Якубович А.М., Цыренова С.А., Осипова Е.А. Клинический случай развития многоформной экссудативной эритемы токсико-аллергического типа. Сибирский медицинский журнал. 2015. 1. 113–115.
8. Закрумова А.Е. Структура заболеваемости слизистой оболочки полости рта. Вестник Казанского национального медицинского университета. 2017. 3. 168–175.
9. Сулейманов А.М., Убайдуллаев М.В. Многоформная экссудативная эритема: триада симптомов. Медицинский вестник Башкортостана. 2019. 6(84). 45–47.
10. Почтарь В.Н., Македон А.Б. Комплексное лечение многоформной экссудативной эритемы слизистой оболочки полости рта (часть I). Болезни слизистой оболочки полости рта. 2019. 4(52). 48–52.
11. Гажва С.И., Котунова Н.А. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта. Современные проблемы науки и образования. 2017. 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26913> (дата обращения: 18.06.2022).
12. Чернышева Н.Д., Епишова А.А. Опыт использования препарата Найз при лечении многоформной экссудативной эритемы. Проблемы стоматологии. 2012. 2. 42–45.
13. Абдикаримов С.Ж., Абдикаримов С.С., Бягутдинова В.А. Клинический случай проявления тяжелой формы многоформной экссудативной эритемы – синдрома Стивенса-Джонсона. Medicus. 2019. 2(26). 62–65.
14. Maman M., Medhioub Y. Ectyima contagiosum, complique derytheme polymorphe: a propos dun cas [A case of orf disease complicated by erythema multiforme]. Arch Pediatr. 2017. 2. 1241–1243. DOI: 10.1016 / j.arcped.2017.09.020.
15. Viarnaud A., Ingen-Housz-Oro S., Marque M. Severe sequelae of erythema multiforme: three cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. 1. 34–36. DOI: 10.1111 / jd.v.14478.
16. Traves K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema multiforme: recognition and management. Am Fam Physician. 2019. 2. 82–88. PMID: 31305041

17. Yager J.A. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *V Dermatol.* 2014. 5. 406–464. DOI:10.1111/vde.12142
18. Sola C.A., Beute T.C. Erythema multiforme. *J Spec Oper Med.* 2014. 3. 90–92. DOI: 10.55460/BL7L-501P

References:

1. Bulgakova A.I., Hismatullina Z.R., Zacepina M.V., Kudryavceva YU.A. On the clinical course of multiform exudative erythema of the oral cavity (literature review). *Parodontologiya.* 2020. 25(1). 71–74. in Russian. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-1-71-74
2. SHCHava S.N., Serdyukova E.A. Features of the course and treatment of multiform exudative erythema at the present stage. *Lekarstvennyj vestnik.* 2016. 4(64). 41-43. in Russian.
3. Gileva O.S., Libik T.V., Pozdnyakova A.A., Gibadullina N.V., Syutkina E.S., Korotin S.V. Diseases of the oral mucosa: methods of diagnosis and treatment. *DENTAL FORUM.* 2019. 1(72). 27–36. in Russian.
4. Zykeeva S.K., Bilisbaeva M.O. Changes in the oral mucosa in various diseases in children and adolescents. *Vestnik Kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2019. 1. 179–183. in Russian.
5. Helminskaya N.M., Kravets V.I., Goncharova A.V. Manifestations of multiform exudative erythema in the oral cavity. *Rossijskij medicinskij zhurnal.* 2014. 20(5). 29–31. in Russian.
6. Canavan T.N., Mathes E., Frieden I., Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae - induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015. 72(2). 239–245. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.06.026.
7. YAkubovich A.M., Cyrenova S.A., Osipova E.A. A clinical case of the development of multiform exudative erythema of a toxic-allergic type. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2015. 1. 113–115. in Russian.
8. Zakrumova A.E. The structure of morbidity of the oral mucosa. *Vestnik Kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2017. 3. 168–175. in Russian.
9. Sulejmanov A.M., Ubajdullaev M.V. Erythema multiforme exudative: a triad of symptoms. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* 2019. 6(84). 45–47. in Russian.
10. Pochtar' V.N., Makedon A.B. Complex treatment of multiform exudative erythema of the oral mucosa (part I). *Bolezni slizistoj obolochki polosti rta.* 2019. 4(52). 48-52. in Russian.
11. Gazhva S.I., Kotunova N.A. Improving the effectiveness of early diagnosis of diseases of the oral mucosa. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017. 5. in Russian. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26913> (дата обращения: 18.06.2022).
12. CHernysheva N.D., Epishova A.A. Experience of using the drug Naiz in the treatment of multiform exudative erythema. *Problemy stomatologii.* 2012. 2. 42-45. in Russian.
13. Abdikarimov S.ZH., Abdikarimov S.S., Byagutdinova V.A. A clinical case of the manifestation of a severe form of multiform exudative erythema – Stevens-Johnson syndrome. *Medicus.* 2019. 2(26). 62–65. in Russian.
14. Maman M., Medhioub Y. Ectyima contagiosum, complique derytheme polymorphe: a propos dun cas [A case of orf disease complicated by erythema multiforme]. *Arch Pediatr.* 2017. 2. 1241–1243. DOI: 10.1016 / j.arcped.2017.09.020.
15. Viarnaud A., Ingen-Housz-Oro S., Marque M. Severe sequelae of erythema multiforme: three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. 1. 34–36. DOI: 10.1111 / jdv.14478.
16. Traves K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema multiforme: recognition and management. *Am Fam Physician.* 2019. 2. 82–88. PMID: 31305041
17. Yager J.A. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *V Dermatol.* 2014. 5. 406–464. DOI:10.1111/vde.12142
18. Sola C.A., Beute T.C. Erythema multiforme. *J Spec Oper Med.* 2014. 3. 90–92. DOI: 10.55460/BL7L-501P