

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕРПЕС- АССОЦИИРОВАННОЙ И ИДИОПАТИЧЕСКОЙ МНОГОМОРФНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ

Г.И. Мавров<sup>1</sup>, М.Э. Запольский<sup>2</sup>, Л.Л. Большаков<sup>2</sup>

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»<sup>1</sup>

Одесский областной кожно-венерологический диспансер<sup>2</sup>

**Резюме.** Проведено гистологическое исследование элементов сыпи в динамике у 23 пациентов с многоморфной экссудативной эритемой (МЭЭ): у 11 - с идиопатической формой (ИМЭЭ) и у 12 - с герпес-ассоциированной формой (ГАМЭЭ). У всех пациентов независимо от формы заболевания имело место разрушение структурных компонентов базальной мембраны, цитолиз в шиповатом слое эпидермиса с образованием субэпидермальных и внутриэпидермальных пузырей. У больных ИМЭЭ наблюдается разрушение межклеточных контактов, разрыв связей между отдельными клеточными структурами без акантолиза. При ГАМЭЭ наблюдалось экссудативное воспаление с поражением дермо-эпидермального соединения, что характерно для цитотоксических эффектов аутоантител и иммунных комплексов.

**Ключевые слова:** вирус простого герпеса, герпес-ассоциированная многоморфная экссудативная эритема, патология, гистология.

## ВВЕДЕНИЕ

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) - острое, рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек представляет актуальную проблему дерматологии [1, 2]. Клиническая картина заболевания характеризуется папулезной сыпью, которая постепенно приобретает вид «мишеней» за счет центробежного увеличения элементов и разрешения в центре. Вначале элементы имеют в диаметре 2-3 мм и за один-два дня увеличиваются до 1-3 см.

или более. У пациентов могут быть пятна, пустулы, пузыри, реже встречаются геморрагии. Локализация сыпи при МЭЭ - лицо, слизистые, разгибательная поверхность конечностей, тыльные стороны кистей и стоп, ладони, подошвы, туловище. Течение МЭЭ острое, наблюдается склонность к рецидивам [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Этиологические факторы МЭЭ разнообразны и в половине случаев остаются неизвестными - т.н. идиопатическая форма многоморфной экссудативной эритемы (ИМЭЭ). Пусковые факторы делят

на две группы: аллергены медикаментозной, пищевой и другой природы, которые вызывают токсико-аллергическую разновидность дерматоза, и инфекционные - вирусы, бактерии, простейшие, которые становятся причиной инфекционно-аллергической формы МЭЭ. В пользу инфекционно-аллергической формы МЭЭ свидетельствует наличие продромального периода, склонность к сезонности высыпаний, хроническое рецидивирующее течение [5, 9, 10].

Считается, что до 70-80% МЭЭ вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) - *Herpes simplex virus* (HSV) [6, 7, 8, 9, 10]. Вирус герпеса при этом не выступает в качестве основного этиологического фактора, а является лишь пусковым звеном в развитии МЭЭ. Возможно, вирус играет роль триггерного фактора, и его взаимодействие с клетками-мишенями (мононуклеары периферической крови, эндотелий сосудов кожи и кератиноциты) отражает патогенез герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемы (ГАМЭЭ) [13, 15, 16, 17]. ГАМЭЭ предполагает постоянное антигенное раздражение компонентами ВПГ, следствием чего является развитие аллергической реакции по иммунокомплексному типу [3, 7, 8]. Установлено, что инфекционно-аллергическая форма МЭЭ имеет свои отличия от токсико-аллергической МЭЭ [15, 16, 17]. Однако в доступной литературе нет систематизации гистологических особенностей ГАМЭЭ. Поэтому целью нашего исследования было сравнить на тканевом и клеточном уровне морфологию высыпаний идиопатической и герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемы на разных стадиях развития.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 23 пациента, которые получали лечение в Одесском областном кожно-венерологическом диспансере. Из них у 12 герпес-ассоциированная мно-

гоморфная экссудативная эритема развилась на фоне либо генитального герпеса (у 7 больных), либо на фоне экстрагенитального герпетического процесса (у 5 пациентов).

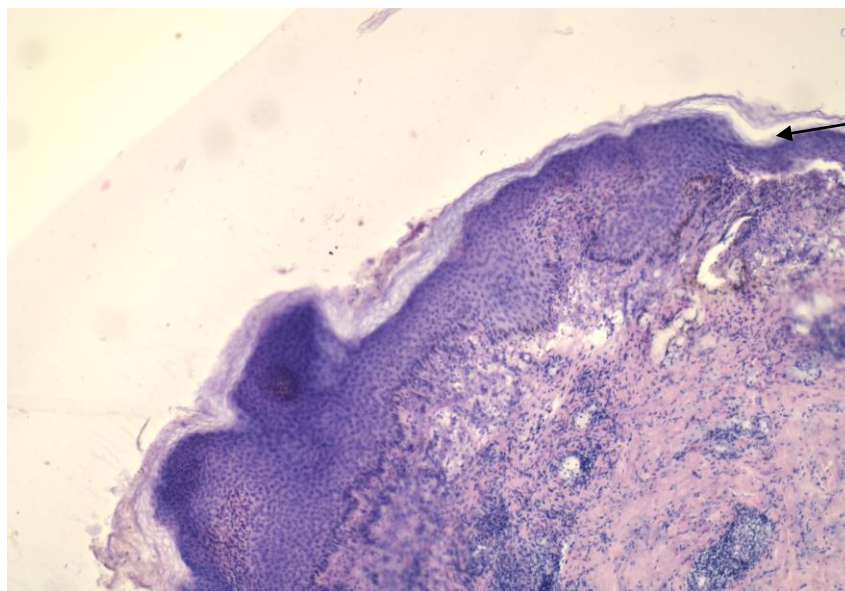
Диагноз герпеса ставился по клиническим проявлениям и анамнезу с обязательным лабораторным подтверждением. Было проведено выявление ВПГ 1 и 2 типов при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 12 пациентов, как непосредственно из герпетических везикул, так и из содержимого буллезных элементов при ГАМЭЭ. Использовали ПЦР-праймеры специфичные для HSV, типы 1-2 - 5'-GTACAGACCTTCGGAGG-3' и 5'-CGCTTCATCATGGGC-3' [14]. Режим амплификации (40 циклов): 94°C - 30 с, 60°C - 40 с, 72°C - 50 с на амплификаторе «Терцик» (Россия). Ампликон размером 227 нуклеотидных пар выявляли электрофорезом в геле агарозы с этидия бромидом. Дополнительно динамическому обследованию подлежала сыворотка крови больных. Исследование проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (тест-системы «Chemo» и «Герпес-скрин», Россия) с использованием нитроцеллюлезных фильтров, что позволило дифференцировать один тип вируса от другого.

Забор гистологического материала выполняли на разных стадиях заболевания из очага поражения, получив информированное согласие пациента. Обязательным условием являлось включение в исследуемый материал краевого, клинически не измененного участка кожи. Иммерсионная фиксация. Фрагмент ткани целиком погружали в раствор технического формалина (марка ФМ ГОСТ 1625-89) на 3 часа. Таким образом, сохранялась прижизненная структура, делая возможным изучение ткани. Дегидратация фрагмента ткани, подготовка к парафиновой пропитке. Проводку материала осуществляли путем последовательного погружения в раствор этилового спирта 90% и изопропанола в течение двух суток.

Заливку осуществляли с использованием целлоидина, что создавало максимально плотную среду для последующего микро-томирования без повреждения волокнисто-клеточных структур. Микротомирование осуществляли на криостатном микротоме ЗМН-2, при этом толщина срезов, не превышала 4 - 5 мкм. Окрашивание срезов осуществляли гематоксилином и эозином 7-10 мин. Затем просветляли срезы в смеси расплавленного фенола и ксилола в соотношении 1:4 в течение 1 минуты. Стабилизацию срезов осуществляли при помощи полистирола с добавлением дибутилфталата 1% раствора. Приготовленные гистологические препараты изучали с помощью светового микроскопа МИН-8, работающего в режиме поляризации с увеличением 1:50, 1:100, 1:200.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании 23 пациентов мы наблюдали разрушение структурных компонентов базальной мембраны, цитоллиз в шиповатом слое эпидермиса с образованием субэпидермальных либо внутриэпидермальных пузырей. Повреждение базально-эпидермальных структур связано со способностью кожи сорбировать иммунные комплексы с целью их последующей элиминации и именно здесь накапливается наибольшее количество цитотоксических структур при аутоиммунных процессах. Клинически повышение аутоиммунной агрессии в зоне базальной мембраны сопровождается характерными гистологическими изменениями, порой с захватом обширных анатомических областей, (синдром Стивенса-Джонсона) [3, 12, 15].



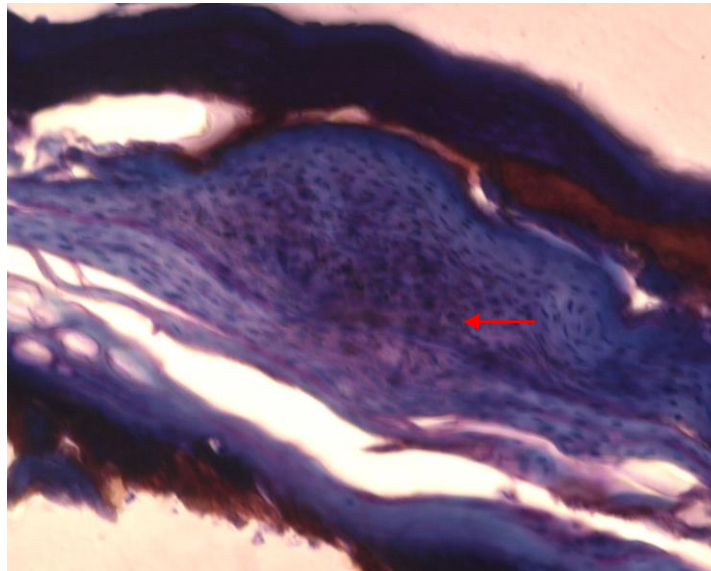
*Рис. 1. Больной М. Многоморфная экссудативная эритема, идиопатическая форма. Четвертый день заболевания. Окраска гематоксилином и эозином. Криостатный срез клинически поврежденного участка кожи. Увеличение x50*

На рис. 1 показана, начальная стадия формирования буллезного элемента с внутриэпидермальной локализацией при ИМЭЭ. Зона расслоения эпидермиса имеет четкие границы (указано стрелкой). Пузырь локализуется между шиповатым и зернистым слоем. Как и при герпес-ассо-

циированной многоморфной экссудативной эритеме имеются признаки нейтрофильной инфильтрации, периваскулярного отека, однако, сохранена структура и последовательность эпидермальных слоев. В зернистом, шиповатом слоях эпидермиса наблюдается незначительный межклеточный отек. Экс-

судативно-воспалительные изменения в эпидермисе при ИМЭЭ выражены меньше, чем при ГАМЭЭ (рис 4 - 6). В сосочковом слое дермы определяется инфильтрация

лимфо-гистоцитарных клеток, межклеточный и периваскулярный отек. Акантолитические клетки и гигантские клетки с крупными ядрами не определяются.



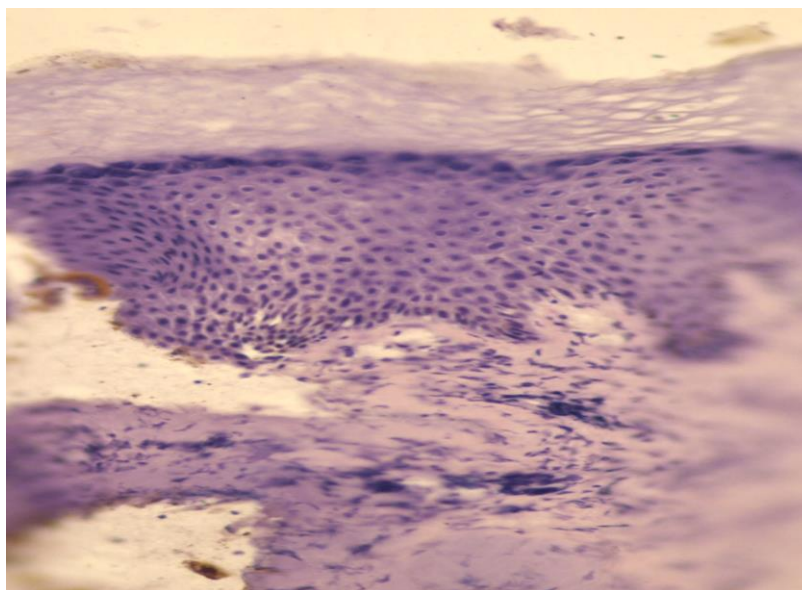
*Рис. 2. Больной Л. Многоморфная эксудативная эритема, идиопатическая форма. Шестой день заболевания. Многокамерный буллезный элемент. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.*

На рис. 2 буллезные элементы имеют внутриэпидермальную локализацию. Зона расслоения эпидермиса имеет четкие границы. Пузырь локализуется между шиповатым и зернистым слоями. Разрушение клеточных связей наблюдается на уровне базальной мембраны эпидермиса. Структура и последовательность слоев эпидермиса не нарушена. На уровне сосочкового слоя дермы определяется еще один буллезный элемент с более широкой пузырьной камерой. Признаки нейтрофильной инфильтрации, периваскулярного отека выражены незначительно. В сосочковом слое наблюдается умеренный межклеточный отек. Наличие очагового просветления дермальных слоев, разволокнение внутридермальных структур, свидетельствует о нарастании эксудативно-воспалительные изменения к 6 дню заболевания. Имеются единичные периваскулярные лимфогистоцитарные инфильтраты в дерме (отмечено стрелкой). В эпидермально-дермальных слоях отсутствуют гигантские клетки с крупными ядра-

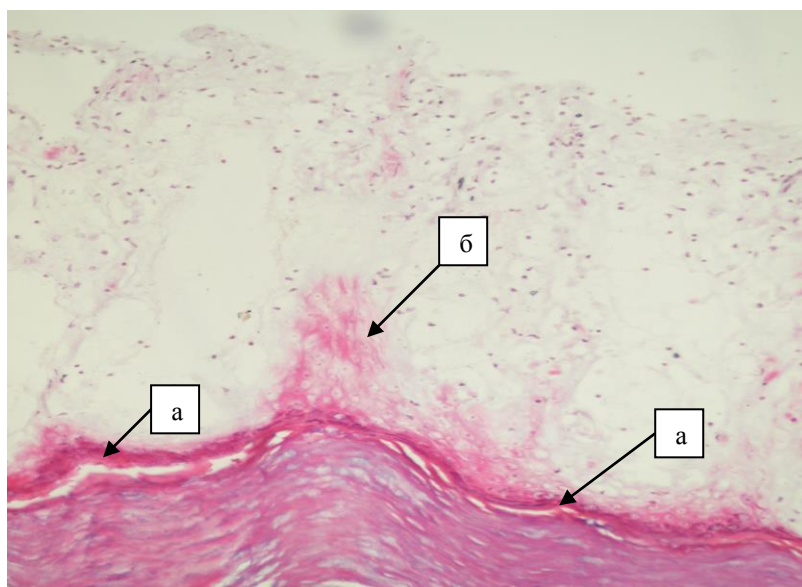
ми, характерными для ГАМЭЭ. Не смотря на внутридермальный межклеточный отек и эксудативное воспаление, не наблюдается дезорганизации клеточных и волокнистых дермо-эпидермальных структур, в отличие от герпес-ассоциированного процесса (рис 4 - 6).

На рис. 3 показан субэпидермальный пузырь с преимущественной локализацией в сосочковом слое дермы. В полости пузыря определяется фибрин, лимфоциты и эозинофильные лейкоциты. Структура эпидермиса сохранена, хотя имеет место выраженный внутриклеточный и межклеточный отек в сосочковом слое дермы. В сетчатом слое дермы кариопикноз и кариолизис клеток. Воспалительно-эксудативные изменения в данном случае локализуются преимущественно в дерме - наблюдается разволокнение коллагеновых структур. Вокруг сосудов лимфогистоцитарная инфильтрация. В эпидермально-дермальных слоях отсутствуют гигантские клетки с крупными ядрами, характерные для ГАМЭЭ.





*Рис. 3. Больной Ф. Многоморфная эксудативная эритема, идиопатическая форма. Шестой день заболевания. Внутридермальный буллезный элемент. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.*



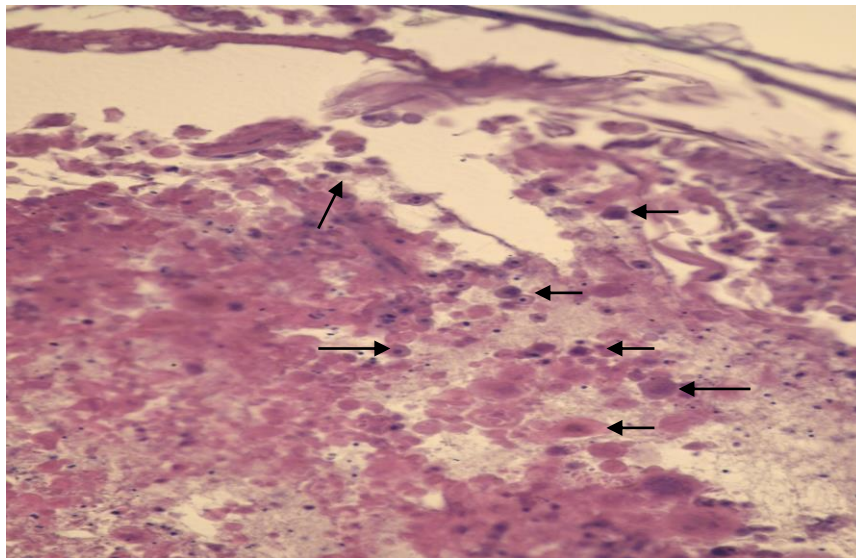
*Рис. 4. Больной В. Многоморфная эксудативная эритема, герпес-ассоциированная форма. Третий день заболевания. Микросрез клинически поврежденного участка кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x100.*

На рис. 4 показана ладонная поверхность больного с ГАМЭЭ. В данном препарате участок кожи с умеренным субэпидермальным отеком, формированием мелких кистовидных полостей. Представлена начальная стадия образования внутриэпидермального буллезного элемента (а). Виден разрыв межклеточных связей не только на уровне

базального и шиповатого слоя эпидермиса, но и в пределах зернистого слоя. Подобные цитопатические эффекты с повреждением межклеточных десмосомальных связей могут быть обусловлены вирус-индуцированными аутоиммунными реакциями, характерными для ГАМЭЭ. На начальной стадии ГАМЭЭ отечность эпидермально-дермаль-

ных слоев выражена не значительно. На уровне шиповатого, зернистого слоев эпидермиса видны лишь единичные лимфоцитарные инфильтраты, наблюдается пенетрация зернистого и блестящего слоев эпидермиса в роговой слой, как результат острой воспалительной реакции (б). В сетчатом слое дермы очаговая периваскулярная и диффузная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация, разволокнение структур дермы. На начальной стадии заболевания (1-3

дня) крупноядерные клетки по типу «совиного глаза» не были выявлены ни у одного пациента с ГАМЭЭ. Это объясняется тем, что внутриядерная репликация вируса, приводящая к увеличению ДНК-содержащих структур, достигает максимума только к 4-7 дню заболевания. Так называемые тельца Люпшица (нуклеарные включения), лучше всего микроскопически визуализировались в стадию разгара заболевания (рис. 5).



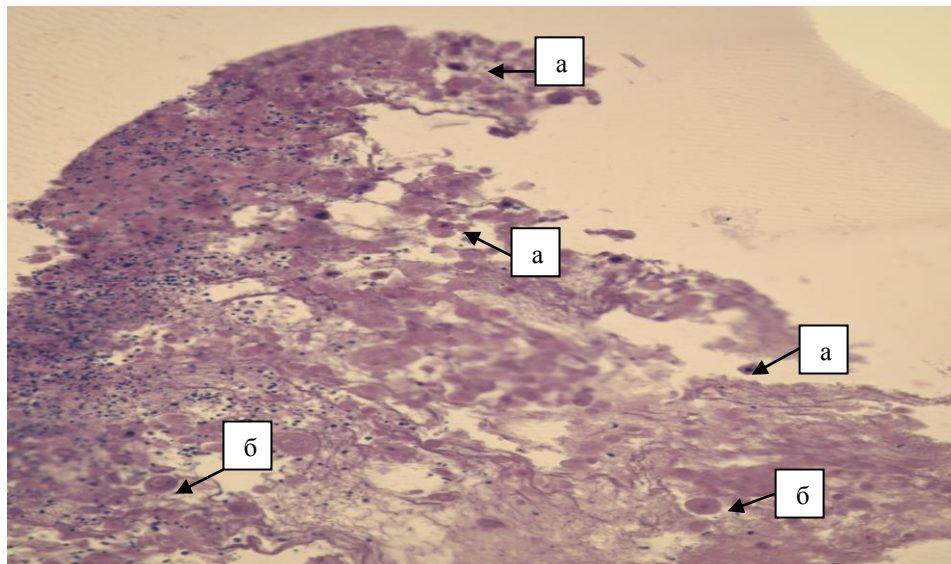
*Рис. 5. Больной К. Многоморфная эксудативная эритема, герпес-ассоциированная форма. 5 день заболевания. Микросрез клинически поврежденного участка кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Формирование множественных гигантоядерных клеток (видны нуклеарные включения). Увеличение x200.*

Гистологическая картина в очаге поражения (рис. 5) соответствовала патоморфологической картине ГАМЭЭ: внутриэпидермальный пузырь с воспалительным инфильтратом, местами периваскулярная инфильтрация. В состав инфильтрата входят лимфоциты, нейтрофилы, гистиоциты, единичные эозинофилы. В эпидермисе выраженный межклеточный отек, явление спонгиоза. К 5 дню заболевания на фоне слияния мелких внутриэпидермальных кистовидных полостей, появились множественные гигантские клетки с крупными ядрами (иногда несколькими) и ацидофильными внутриклеточными включениями (тельца Липшица) (указано стрелкой). Подобные гигантские

клетки локализуются в шиповатом и зернистом слоях, однако, единичные включения имеются и по краю внутриэпидермальных расслоений. Расширение буллезных элементов, вероятно, связано с увеличением репликации вируса непосредственно в очаге поражения и активацией вирус-индуцированных аутоиммунных реакций. Эпидермис покрышек пузырей истончен, некротизирован. При цитологическом исследовании в содержимом пузыря и мазках-отпечатках со дна эрозий акантолитические клетки отсутствовали и были обнаружены нейтрофилы (до 30-40 в поле зрения) и единичные эозинофилы. В отдельных участках эпидермиса наблюдалось балонирование клеток, разрыв

межклеточных соединений с образованием множественных микрокист. Последовательность эпидермальных слоев нарушена, между зернистым и шиповатым слоями имеет место воспалительный инфильтрат в состав которого входят лимфоциты, нейтрофилы, единичные эозинофилы. В зонах разрыва внутриэпидермальных слоев определяются крупные клетки с гигантскими ядрами по типу «совиного глаза», характерные для

герпесвирусной инфекции кожи (отмечены стрелкой). Наличие внутрибуллезных фибриновых нитей и большого количества нейтрофилов свидетельствует о начале гнойно-воспалительных осложнений. Эпидермис покрывки пузыря истончен, местами некротизирован. Отдельные участки эпителия с явлениями дистрофии, возможно, как результат многократного использования большим топическими стероидами.



*Рис. 6. Больной В. Многоморфная экссудативная эритема, герпес-ассоциированная форма, стадия разрешения буллезного элемента. 8 день заболевания. Криостатный срез клинически поврежденного участка кожи. Материал получен из зоны буллезного элемента с разрушенной покрывкой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.*

На рис. 6 показан материал, который взят из разрешающегося буллезного элемента, где клинически сохранялась выраженная инфильтрация, однако сама эпидермальная покрывка четко не определялась. Гистологическая картина соответствует воспалительному инфильтрату с преобладанием нейтрофильных клеток. Наблюдается гнойно-воспалительное разрушение эпидермальных слоев, сохраняются фрагментированные участки базального, шиповатого, зернистого слоев эпидермиса. В воспалительный процесс вовлечен и сосочковый слой дермы. Преимущественно в верхних слоях инфильтрата видны гигантские клетки с крупными ядрами (стрелка - а), как результат внутриядерной герпесвирусной

инокуляции. Определяются множественные гигантские клетки с дезорганизацией клеточных структур и размытыми контурами, что свидетельствует об их гибели (стрелка - б). Эпидермально-дермальная граница нечеткая, видны единичные перисосудистые лимфогистоцитарные инфильтраты в дерме. По-видимому, деструктуризация эпидермиса при ГАМЭЭ на начальном этапе заболевания обусловлена действием герпесвирусов, а позже присоединением сапрофитной бактериальной флоры.

...

Учитывая выше изложенное, проблема герпес-ассоциированных и герпес-индуцированных заболеваний сегодня остается чрезвычайно актуальной, возникает необхо-



димось дальнейшего изучения этиологической роли вируса герпеса в развитии дерматологической патологии. На основании обзора литературы и собственных исследований нами были очерчены различия между инфек-

ционно-аллергической (в данном случае герпес-ассоциированной) и токсико-аллергической (идиопатической) многоформной экссудативной эритемой [12, 16]. Полученные данные сведены в таблицу 1.

Таблица 1

**Дифференциальная диагностика герпес-ассоциированной и идиопатической многоформной экссудативной эритемы**

	ГАМЭЭ	ИМЭЭ
Этиология	ВПГ-1, 2	Медикаменты, пищевые и промышленные аллергены
Течение заболевания	Острое, саморазрешающее, рецидивирующее, возникает через 5-20 дней после вспышки герпетических высыпаний	Острое, саморазрешающее, нерецидивирующее, предшествующие герпетические высыпания отсутствуют
Продрома	Не характерна, но возможна	Всегда имеет место
Локализация, характер сыпи	Дистальные отделы конечностей, характера сыпь в виде «мишеней»	Дистальные отделы конечностей, лицо, сыпь в виде «мишеней» редко, чаще булезная
Вовлечение слизистых оболочек	Незначительное	Значительное
Общие симптомы	Невыраженные	Выраженные
Осложнения	Постгерпетическая невралгия	Пневмония, почечная недостаточность
Смертность	Нет	5 – 15%
Гистология	Фокальный некроз кератиноцитов, выраженный отек, мононуклеарный инфильтрат, преимущественно состоящий из CD4+ Т лимфоцитов	Экстенсивный некроз кератиноцитов, менее выраженный отек, мононуклеарный инфильтрат, преимущественно состоящий из CD8+ Т лимфоцитов
Лабораторная диагностика	ДНК ВПГ1,2 обнаруживается с помощью ПЦР в очагах поражения, интерферон - гамма обнаруживается при иммуногистохимии	ДНК ВПГ1,2 не обнаруживается с помощью ПЦР в очагах поражения, фактор некроза опухоли альфа обнаруживается при иммуногистохимии
Лечение	Включение противовирусных препаратов в комплекс противовоспалительной и детоксикационной терапии	Противовоспалительная и детоксикационная терапия
Профилактика	Профилактика инфицирования ВПГ1 и ВПГ2	Профилактика лекарственной болезни и аллергии



При гистологическом исследовании больных ГМЭЭ часто наблюдается экссудативное воспаление с поражением дермо-эпидермального соединения, что происходит под действием цитотоксических эффектов специфических аутоантител и фиксированных иммунных комплексов. При гистологическом исследовании мы наблюдали разрушение структурных компонентов базальной мембраны, цитолиз в шиповатом слое эпидермиса с расщеплением и образованием субэпидермальных либо внутриэпидермальных пузырей. Повреждение базально-эпидермальных структур связано со способностью кожи сорбировать иммунные комплексы при аутоиммунных процессах. Повышение аутоиммунной агрессии в зоне базальной мембраны сопровождается обширным поражением кожи, характерными гистологическими изменениями, с риском развития синдрома Стивенса-Джонсона.

Имеются явные клинические, анамнестические, лабораторные и морфологические отличия, что позволяет считать ГАМЭЭ и ИМЭЭ скорее разными нозологическими единицами, чем формами одного заболевания. Это понимание поможет правильно осуществить лечение и профилактику этих тяжелых дематозов, имеющих большое медико-социальное значение. ГАМЭЭ представляет собой смешанную реакцию гиперчувствительности с иммунокомплексным компонентом той или иной степени выраженности. Для ГАМЭЭ характерно повышение суммарных IgG (за счет специфического гуморального ответа на ВПГ), снижение числа НК-клеток и резкое повышение интерферона-гамма и трансформирующего фактора роста-бета, а также интерлейкинов, в частности, ИЛ-4 и ИЛ-6 [11, 12]. Повышение уровня циркуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов обуславливает определенные иммунные сдвиги. Степень тяжести заболевания в первую очередь зависит от выраженности нарушений иммунитета, который контролирует латентное состояние ВПГ в организме человека [7, 8, 9.]

## ВЫВОДЫ

На основании сравнительного гистологического исследования пациентов с идиопатической и герпес-ассоциированной многоморфной экссудативной эритемой выявлены следующие положения:

1. На ранних стадиях заболевания (2-3 сутки) существенных патогистологических различий между МЭЭ и ГАМЭЭ не выявлено. Как в первом, так и во втором случаях наблюдается умеренный внутри- и субэпидермальный отек, разрыв межклеточных внутриэпидермальных связей на уровне базального, шиповатого слоев эпидермиса, просветление за счет отека сосочкового слоя дермы. У некоторых пациентов наблюдается формирование мелких кистовидных полостей.

2. При ИМЭЭ преобладают воспалительно-экссудативные явления в сосочковом слое дермы, наблюдается разволокнение внутридермах структур, просветление сетчатого и сосочкового слоев дермы. К 4-6 дню заболевания появляются единичные перисосудистые лимфогистиоцитарные инфильтраты в дерме. В эпидермально-дермальных слоях отсутствуют гигантские клетки с крупными ядрами, характерными для ГАМЭЭ.

3. К 4-5 дню заболевания ГАМЭЭ приобретает ряд патогистологических особенностей, отличающих ее от ИМЭЭ. В случае герпес-ассоциированного процесса преобладают отечно-воспалительные явления, спонгиоз, дегенерация в зоне базальной мембраны, при этом признаки нейтрофильной инфильтрации, периваскулярного отека выражены незначительно.

4. К 4-7 дню заболевания при ГАМЭЭ появляются гигантские крупноядерные клетки по «типу свиного глаза», характерные для герпесвирусной инфекции и свидетельствующие о внутриядерной репликации вируса.

5. Деструктуризация эпидермальных слоев при ГАМЭЭ на начальных этапах заболевания (3-6 сутки) обусловлена действием герпесвирусов (появление гигантоядерных клеток), а также аутоантител и иммунных

комплексов, а позже (5-8 сутки) присоединением сапрофитной бактериальной флоры (нейтрофильная инфильтрация дермы и эпидермиса, скопление пиококков).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятулов Р. Ф. Вирусные заболевания кожи и слизистых оболочек / Иллюстративное руководство. – Киев, 2003. – С. 98-107.
2. Андрейчин М. А. Комбінована терапія оперізуючого лишая / М.А.Андрейчин, В.В.Чопяк, І.Я.Господарський // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – 370 с.
3. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В.Демьянов, А.Ю. Котов, А.С.Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. – №3. – С. 20-35.
4. Запольский М. Э. Герпесвирусные заболевания (альфа-, бета-, гамма-, подгруппы). – Одесса: Фотосинтетика, 2010. – 285 с.
5. Запольский М. Э. Особенности терапии герпесассоциированной многоморфной экссудативной эритемы // Дерматологія та венерологія. – 2012.- – № 4 (58). – С. 70-75.
6. Запольский М. Э. Многоморфная экссудативная эритема, ассоциированная с герпес-вирусом. Эпидемиология и патогенетически обоснованная терапия // Клиническая иммунология, алергологія и інфектологія, – 2012. – № 8 (57). – С. 52-56.
7. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / В.А.Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – Санкт-Петербург: Спец Лит, 2006. – С. 63-75.
8. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция, диагностика, клиника, лечение // Под редакцией Скрипкина Ю.К. – Москва: МИА. – 2004.
9. Мавров И. И. Герпес-вирусная инфекция, клинические формы, патогенез, лечение / Руководство для врачей. – Харьков: Факт, 1998. – 80 с.
10. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Рук-во для врачей / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М.Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
11. Нагорная Н.В. Герпесвирусные заболевания как междисциплинарная проблема / Новости медицины и фармации. – 2007. – №5 (209). – С.13.
12. Побочные аллергические реакции на лекарства и медикаменты в дерматологии / Д.К. Новиков, Ю.В.Сергеев, П.Д.Новиков, А.Ю.Сергеев // Иммунопатология, алергологія, інфектологія. – 2003. – №3. – С. 45-67.
13. Clinical and virologic comparison of three patients with erythema multiforme / H. Kokuba, C.L.Kauffman, J.W.Burnett, L.Aurelian // Acta Dermato-Venereologica.–1999. – Vol. 79. – P.247-248.
14. Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction / H. Kimura, M.Shibata, Y.Kuzushima, T. Morishima // Med. Microbiol. Immunol. – 2006. – Vol. 179. – P. 177–184.
15. Herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme-a clinical therapeutic dilemma / J. Kats, A.Livneh, J.Shemer, Y.Danon // Pediatr-Dent.. – 1999. – Vol. 21. – No 6. – P.359-362.
16. Kokuba H. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced EM: IFN- $\gamma$  is expressed in HAEM lesions and TNF- $\alpha$  in drug-induced EM lesions / H. Kokuba, L.Aurelian, J.W. Burnett // J. Invest. Dermatol. –1999. – Vol.113. – P.808-815.
17. Longitudinal study of a patient with herpes-simplex-virus-associated erythema multiforme / H. Kokuba, S.Imafuku, J.Burnett, L.Aurelian // Dermatology. –1999. – Vol. 198. – No.3. – P.233-242.

**ПОРІВНЯЛЬНЕ  
ГІСТОЛОГІЧНЕ  
ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕРПЕС-  
АСОЦІЙОВАНОЇ  
І ІДІОПАТИЧНОЇ  
МНОГОМОРФНОЇ  
ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ**

**Маєров Г.І.<sup>1</sup>,  
Запольський М.Е.<sup>2</sup>,  
Большаков Л.Л.<sup>2</sup>**

*ДУ „Інститут дерматології  
та венерології НАМН України”*

*Одеський обласний шкірно-  
венерологічний диспансер<sup>2</sup>*

**Резюме.** Проведено гістологічне дослідження елементів висипу в динаміці у 23 пацієнтів з багатоморфною ексудативною еритемою (МЕЕ): у 11 - з ідіопатичною формою (ІМЕЕ) і у 12 - з герпес-асоційованою формою (ГАМЕЕ). У всіх пацієнтів незалежно від форми захворювання мало місце руйнування структурних компонентів базальної мембрани, цитоліз в шипуватого шару епідермісу з утворенням субепідермальних і внутріепідермальних пупирів. У хворих ІМЕЕ спостерігається руйнування міжклітинних контактів, розрив зв'язків між окремими клітинними структурами без акантолізу. При ГАМЕЕ має місце ексудативне запалення з ураженням дермо-епідермального з'єднання, що характерно для цитотоксичних ефектів аутоантитіл та імунних комплексів.

**Ключові слова:** вірус простого герпесу, герпес-асоційована багатоморфна ексудативна еритема, патологія, гістологія.

**A COMPARATIVE  
HISTOLOGICAL  
STUDY OF HERPES-  
ASSOCIATED ERYTHEMA  
MULTIFORME AND  
IDIOPATHIC ERYTHEMA  
MULTIFORME**

**Mavrov G.I.<sup>1</sup>,  
Zapolskiy M.E.<sup>2</sup>,  
Bolshakov L.L.<sup>2</sup>**

*SE “The Institute of Dermatology and  
Venereology of NAMS of Ukraine»<sup>1</sup>*

*Odessa Skin and Venereal  
Diseases Department<sup>2</sup>*

**Abstract.** A histological study of the lesions in the dynamics in 23 patients with erythema multiforme (EM): in 11 patients - with the idiopathic form (IEM) and in 12 patients - with Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM). In all patients, regardless of the form of the disease, some destruction of the basement membrane, cytolysis of epidermal thorny layer, and the formation of subepidermal or intraepidermal bullae have been found. In patients with IEM the destruction of cell-to-cell contacts, breaking the link between the cells without acantholysis was observed. In patients with HAEM a pronounced exudative inflammation was observed with lesions of the dermo-epidermal junction, which is typical for the cytotoxic effects of autoantibodies and immune complexes.

**Key words:** Herpes simplex virus, herpes-associated erythema multiforme, pathology, histology.