

DOI: 10.26693/jmbs02.06.145

УДК 616.31-06:616.98:578.825.11

Шнайдер С. А., Денисова М. Т., Савцова А. О.

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ТА КЛІНІЧНІ ПРЕДИКТОРИ ГЕРПЕС-АСОЦІЙОВАНОЇ БАГАТОФОРМНОЇ ЕКСУДАТИВНОЇ ЕРИТЕМИ

Одеський національний медичний університет

znachkova2008@gmail.com

Проведено визначення популяційних та індивідуальних предикторів розвитку герпес-асоційованої багато формної ексудативної еритеми (ГА БЕЕ) та ситуаційний аналіз їх впливу щодо виникнення та розвитку даного захворювання. Загальний об'єм дослідження склав 450 хворих з проявами герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота, навколоротової ділянки, слизових та шкіри інших зон. Контрольною групою були особи без ознак даної патології як на час обстеження, так і в анамнезі. Дана група сформована за принципом копії-пара, що дозволило сформувати співставимі ($p > 0,05$) за чисельністю (450 осіб) та статеві-віковими характеристиками групи. Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність ГА БЕЕ, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів $OR = 6,1$; $p = 0,0001$, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози – $OR = 3,7$ (2,8–4,9) та часті простудні захворювання та хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) – $OR = 2,6$ (2,0–4,3). Захворювання ЛОР органів також виявляють значимий прогностичний потенціуючий ефект – $OR = 1,8$ (1,3–2,3); $p = 0,0002$. Визначені критерії для формування груп високого ризику для розвитку ГА БЕЕ.

Ключові слова: хронічний рецидивуючий герпетичний стоматит, герпес-асоційована багатоформна ексудативна еритема, медико-соціальні та загально-клінічні предиктори розвитку герпес-асоційованої багато формної ексудативної еритеми, скринінг.

Вступ. Дослідження особливостей патогенезу та перебігу герпес-асоційованої багатоформної ексудативної еритеми (ГА БЕЕ) не втрачають своєї актуальності, насамперед, з позицій високої частоти в клінічній практиці, тяжкості клінічного перебігу та стійкої резистентності до терапії. Як зазначають дерматологи, стоматологи, педіатри, у більшості дітей та дорослих з БЕЕ це захворювання викликає

вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів [2, 3]. Попередній простий герпес губ відзначається приблизно у 50% осіб з БЕЕ. Простий герпес губ може передувати початку уражень шкіри, спостерігатися одночасно або проявлятися після того, як мішенеподібні елементи БЕЕ вже з'явилися. Однак, як свідчать наші спостереження, що узгоджуються з даними літературних джерел [1, 3,4], найчастіше виникнення ГА БЕЕ передує тяжкий рецидив хронічного рецидивуючого герпетичного стоматиту (ХРГС), після якого впродовж 3–14 днів виникають типові ознаки багатоформної ексудативної еритеми.

Узагальнюючи сучасні погляди на етіологію хронічної ХРГС, зазначимо, що більшість випадків у дітей і молодих людей обумовлено вірусом простого герпесу 1-го типу, але повідомлялося про підтверджені випадки вірусу простого герпесу 2-го типу у цієї категорії хворих [2, 5, 6]. В межах уражень слизової оболонки та епідермісу наявні не тільки кодовані вірусом простого герпесу білки, але і ДНК цих вірусів, які можна виявити в початкових елементах – еритематозних вогнищах у 80% осіб з БЕЕ [14]. Вважають, що запалення в уражених ділянках є частиною специфічної відповіді господаря на вірус простого герпесу. Особи з ГА БЕЕ мають нормальний імунітет до вірусу, але, можливо, у них є перешкода для видалення цього вірусу з інфікованих клітин; в ділянках ураження вірусна ДНК може зберігатися впродовж 3 місяців, навіть після того, як ураження вже зажило.

Отже, складність етіології та патогенезу ХРГС та ГА БЕЕ, залежність їх від багатьох чинників, відсутність первинної профілактики обумовлює високу поширеність цих захворювань, знижують ефективність лікувально-профілактичних заходів.

Метою даного дослідження було визначення популяційних та індивідуальних предикторів розвитку ГА БЕЕ та проведення ситуаційного аналізу їх впливу щодо виникнення та розвитку даного захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Основою вивчення факторів ризику стало комплексне епідеміологічне дослідження, що включало наступні

елементи: медичні огляди для виявлення ознак ХРГС і ГА БЕЕ з проведенням анкетування для виявлення прогностично значимих чинників ризику формування патології.

Реалізація даного етапу передбачала визначення медико-соціальних та загально-клінічних предикторів, як першого етапу в реалізації скринінгової програми по визначенню ризику розвитку ГА БЕЕ.

В узагальненому вигляді вищевказані елементи можна визначити як неспеціалізований (медико-соціальний та загально-клінічний) аспект скринінгової програми.

Загальний об'єм дослідження, що використано в нашому аналізі на даному етапі склав 450 хворих з проявами герпетичних уражень слизової оболонки порожнини рота, навколоротової ділянки, слизових та шкіри інших зон. Фактично, медико-соціологічне дослідження проведено 586 хворим, проте на фінальному етапі в аналіз відібрано тільки хворих зі стоматологічними проявами на час обстеження або в анамнезі. Хворі, для яких була наявна повна клінічна інформація, але відсутні дані анкетування (чи навпаки) не були включені до досліджуваної групи для визначення чинників ризику розвитку ГА БЕЕ. Проте, всі пацієнти з повними клінічними даними були включені в аналіз на етапі визначення місцевих факторів ризику.

Контрольною групою були особи без ознак даної патології як на час обстеження, так і в анамнезі. Дана група сформована за принципом копі-пара, що дозволило сформувати співставимі ($p > 0,05$) за чисельністю (450 осіб) та статеві-віковими характеристиками групи.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України і відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи щодо прав людини і біомедицини.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2000 та пакету програм статистичної обробки «Statistica 6,0», метод оціночних індексів (коефіцієнтів). Вірогідність отриманих даних визначалась за допомогою коефіцієнтів – Стюдента, Фішера, χ^2 (за Мендел-Хензелом).

Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані результати, наведені у таблиці 1, свідчать, що фактор статі є статистично значимим для прогностичної оцінки ГА БЕЕ ($\chi^2 = 16,0$ $p = 0,0001$). Чоловіки мають в 1,7 рази вищі шанси розвитку ГА БЕЕ, ніж жінки (OR = 1,7 (1,3–2,2)), що обумовлено вищою частотою шкідливих звичок та інших несприятливих факторів.

Незважаючи на молодий вік досліджуваної групи, фактор віку також є значимим для розвитку ГА БЕЕ, частота якої зростає в старших вікових групах $r = 0,404$ (0,29–0,52). Обстежена група старше 30 років виявляє значимий – у 2,4 (1,8–3,1; $p = 0,0001$), рази приріст шансів розвитку ГА БЕЕ у порівнянні з молодшими віковими групами. Це дозволяє прогнозувати приріст значимості даного чинника зі збільшенням віку.

На аналогічному прогностичному рівні виявляє свій вплив чинник обтяженої спадковості – при наявності даної патології у батьків та близьких родичів вірогідність розвитку ХРГС та ГА БЕЕ в молодому віці зростає у 2,3 рази ($p = 0,0001$).

Дещо меншу роль відіграють стресові фактори, підвищуючи ризик в 2,1 рази ($p = 0,0001$).

Вплив екологічних факторів в даному випадку оцінити неможливо в силу відсутності індивідуального моніторингу складу та тривалості дії факторів навколишнього середовища. Проте, наявність професійних шкідливих чинників на виробництві, які є більш сталою компонентою і зустрічаються переважно

Таблиця 1 – Прогностична оцінка медико-соціальних факторів ризику розвитку ГА БЕЕ

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка p
Тютюнопаління	70,0 (66,8–73,0)	5,8 (4,3–7,7)	147,6	0,0001
Вживання алкоголю (3 і > раз на тиждень)	63,7 (60,5–66,9)	3,1 (2,3–4,1)	68,7	0,0001
Вік (> 30/до 30)	60,6 (55,3–64,6)	2,4 (1,8–3,1)	40,1	0,0001
Обтяжена спадковість	60,0 (56,7–63,2)	2,3 (1,7–3,0)	35,6	0,0001
Стресові чинники	59,2 (55,9–62,5)	2,1 (1,6–2,7)	30,6	0,0001
Стать (чоловіки/жінки)	56,7 (53,4–60,0)	1,7 (1,3–2,2)	16,0	0,0001
Резус-фактор (+/-)	52,2 (48,9–55,3)	1,2 (0,9–1,3)	1,8	0,18
Виробничі несприятливі чинники (фізико-хімічні)	51,8 (47,6–54,3)	5,2 (1,7–15,3)	10,9	0,0009
Порушення режимів сну та харчування	48,3 (44,9–52,6)	0,95 (0,6–1,2)	1,7	0,20
Вища освіта	47,8 (44,4–51,1)	0,9 (0,6–1,1)	1,8	0,18

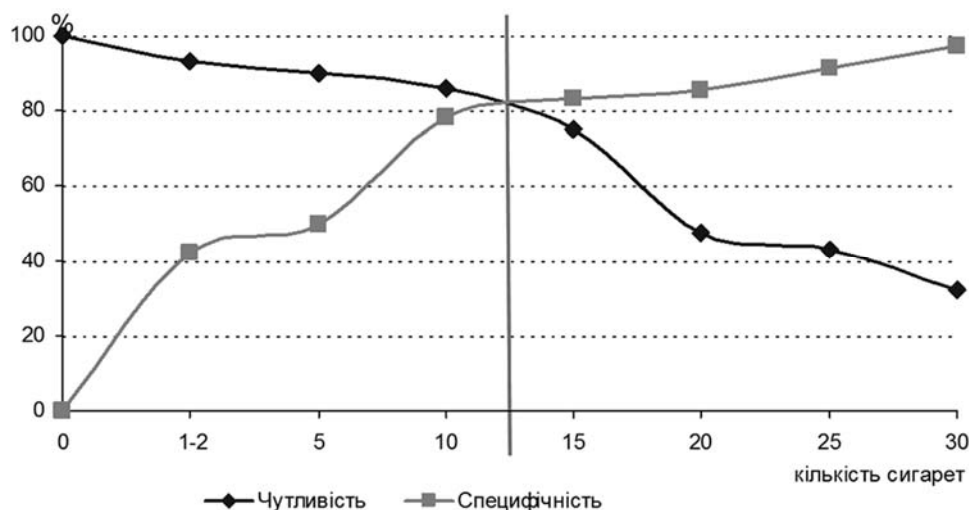


Рис. Аналіз прогностичної ефективності за оцінкою чутливості та специфічності для досліджуваних груп з різною інтенсивністю паління для прогнозу ризику розвитку ГА БЕЕ

серед обстежених робітничих професій, статистично значимо впливають на частоту розвитку ГА БЕЕ ($\chi^2 = 16,0$ $p = 0,0001$), підвищуючи вірогідність її розвитку у 5,2 рази.

Систематичні порушення режиму харчування, рівень освіти обстежених, резус-фактор є статистично не значимими чинниками для прогностичної оцінки ризику виникнення ГА БЕЕ.

Як тютюнопаління, так і вживання алкоголю є потенціуючими факторами ризику. Часте вживання алкоголю (3 і більше рази на тиждень) в 3,1 рази підвищує шанси розвитку патології проти групи з відсутністю чи епізодичним вживанням алкоголю ($p = 0,0001$).

Тютюнопаління підвищує шанси інфекційно-алергічного патологічного процесу в 5,8 рази ($p = 0,0001$). Але дана залежність проявляється не для всіх обстежених з даною шкідливою звичкою, а визначається інтенсивністю тютюнопаління – коефіцієнт кореляції $r = 0,41$ (0,34–0,46). Зважаючи на це, нами проведено аналіз для визначення порогового прогностично несприятливого рівня (кількості сигарет на день) для вірогідності розвитку ГА БЕЕ. Зважаючи на наявний ризик розвитку ГА БЕЕ при збільшенні інтенсивності паління нами проведено аналіз для визначення критичних рівнів, що є пороговими з точки зору зростання ризику ускладнень.

Для даної мети нами використано методу ROC – аналізу з поетапним визначенням чутливості та специфічності для окремих рівнів інтенсивності паління для прогнозування вірогідності ГА БЕЕ. Наведені діаграми (рис.), де точка перетину відповідає групі з критичним рівнем (максимальним значенням) прогностичної ефективності (чутливості та специфічності). Встановлено, що максимальні рівні чутливості та специфічності притаманні групам, що випалюють 10–15 сигарет в день (від 78,8% до 84,6%) (рис 1). Оцінка даної моделі є статистично значимою з високим коефіцієнтом $AUC = 0,84$ ($p = 0,001$).

Отже, критичним прогностичним рівнем для оцінки ризику ГА БЕЕ є інтенсивність паління 10–15 сигарет на день. Менша інтенсивність паління не має достатнього прогностичного рівня оцінки.

Важливим аспектом в прогнозі розвитку ГА БЕЕ є загальна клінічна оцінка здоров'я людини, де першочергове значення має хронічна патологія. Проведений нами аналіз за даним аспектом дослідження наведено в таблиці 2.

В молодому віці частота виявлення більшості хронічних захворювань є незначною, тому в результати аналізу винесено тільки статистично значимі оцінки ($p < 0,05$). Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує

Таблиця 2 – Прогностична оцінка клінічних факторів ризику розвитку ГА БЕЕ

Параметри	Прогностична ефективність, % (ДІ)	Відношення шансів OR, (ДІ)	χ^2	Оцінка p
Захворювання ШКТ	71,1 (68,0–74,1)	6,1 (4,5–8,1)	160,4	0,0001
Патологія щитоподібної залози	65,8 (62,3–68,9)	3,7 (2,8–4,9)	89,7	0,0001
Хвороби органів дихання	61,9 (58,6–65,1)	2,6 (2,0–4,3)	51,0	0,0001
Захворювання ЛОР органів	57,2 (53,9–60,2)	1,8 (1,3–2,3)	18,7	0,0002

Таблиця 3 – Розподіл факторів ризику за рейтингом рівня значимості

Фактори, включені в рівняння регресії	Стандартизовані коефіцієнти регресії	Рівень значимості (p)
Захворювання ШКТ	0.253	0.0826
Патологія щитоподібної залози	0.353	0.0464
Порушення режимів сну та харчування	0.252	0.0394
Стресові чинники	0.214	0.0312
Захворювання ЛОР органів	0.184	0.0299
Обтяжена спадковість	0.298	0.0199
Виробничі несприятливі фізико-хімічні чинники	0.368	0.0191
Вживання алкоголю (3 і > раз на тиждень)	0.428	0.0099
Тютюнопаління	0.235	0.0062
Захворювання органів дихання	0.125	0.0001
Вік	0.094	0.0001

ймовірність ГА БЕЕ, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів OR = 6,1; p = 0,0001, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози – OR = 3,7 (2,8–4,9) та часті простудні захворювання та хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) – OR = 2,6 (2,0–4,3). Захворювання ЛОР органів також виявляють значимий прогностичний потенціуючий ефект – OR = 1,8 (1,3–2,3); p = 0,0002.

Визначення переліку прогностично значимих медико-соціальних та загально-клінічних факторів ризику виникнення ГА БЕЕ послужило основою розробки скринінгової моделі, побудованої на основі логістичної регресії. За допомогою методу бінарної логістичної регресії можна досліджувати залежність дихотомічних змінних (так/ні) від незалежних змінних, що представлені у вигляді будь-якої шкали. У випадку з дихотомічними ознаками мова йде про подію, яка може відбутися або не відбутися і бінарна логістична регресія у такому разі розраховує вірогідність настання події залежно від значень досліджуваних чинників. Ймовір-

ність віднесення до групи, де розвинеться ГА БЕЕ визначається за формулою:

$$p = e^{-z}/1+e^{-z},$$

де $z = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n$ – стандартизоване рівняння регресії; X_1 – значення незалежних змінних; b_1 – коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії; e – експонента (2,718282).

Якщо для p отримаємо значення менше 0,5, то можна припустити, що подія (розвиток ГА БЕЕ) не наступить. Інакше передбачається настання події з відповідним рівнем ймовірності (p) (перелік факторів наведено за рейтингом рівня значимості) (таблиця 3). Результат оцінки « z » при проведенні скринінгової оцінки за допомогою логістичної регресії для обстежуваного пацієнта віком 30 років, наявністю обтяженої спадковості, паління 1 пачка на день (20 сигарет) та наявності захворювань ШКТ матиме вигляд:

$$z = 0,094 \cdot 30 + 0,298 \cdot 1 + 0,235 \cdot 20 + 0,378 \cdot 1 = 0,820.$$

Підставивши значення z у формулу $p = e^{-z}/1+e^{-z}$ отримаємо ймовірність розвитку патології $p = 0,694$.

Висновки. Отже, проведеними дослідженнями встановлені медико-соціальні та загальні клінічні фактори ризику розвитку ГА БЕЕ.

Встановлено, що найбільш значимим чинником, наявність якого підвищує ймовірність ГА БЕЕ, є хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту – відношення шансів OR = 6,1; p = 0,0001, дещо меншу прогностичну значимість виявляє патологія щитоподібної залози – OR = 3,7 (2,8–4,9) та часті простудні захворювання та хвороби органів дихально-легеневої системи (бронхіти, ларинготрахеїти) – OR = 2,6 (2,0–4,3). Захворювання ЛОР органів також виявляють значимий прогностичний потенціуючий ефект – OR = 1,8 (1,3–2,3); p = 0,0002. На підставі цих даних можна визначити критерії для формування груп високого ризику для розвитку ГА БЕЕ.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані можуть бути використані в якості наукової основи для проведення подальших досліджень щодо розробки стратегії профілактики герпесасоційованої багатоформної ексудативної еритеми на популяційному рівні та розробки системи первинного скринінгу даної патології.

References

- Halnykina SO. Herpes-asotsiyovana bahatoformna eksudativna erytema. *Infektsiyi khvoroby*. 2015; 4: 86–91. [Ukrainian].
- Rehuretska RA. *Osoblyvosti klinichnoho perebihu ta likuvannya prostoho herpesu slyzovoi obolonky porozhnyyny rota ta hub u osib molodoho viku: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.)*. K, 2008. 20 c. [Ukrainian].
- Burnett JW, Laing JM, Aurelian L. Acute skin eruptions that are positive for herpes simplex virus DNA polymerase in patients with stem cell transplantation: a new manifestation within the erythema multiforme reactive dermatoses. *Arch Dermatol*. 2008; 144 (7): 902-7. PMID: PMC3787134. doi: 10.1001/archderm.144.7.902

4. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child*. 2013; 98 (12): 998-1003. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-303718>
5. Lam J, Ulloa-Gutiérrez R. Erythema multiforme associated with varicella. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69 (3): 281-2.
6. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am*. 2013; 57 (4): 583-96. PMID: 24034067. DOI: 10.1016/j.cden.2013.07.001.

УДК 616.31-06:616.98:578.825.11

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ГЕРПЕС-АССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ

Шнайдер С. А., Денисова М. Т., Савцова А. О.

Резюме. Проведено определение популяционных и индивидуальных предикторов развития герпес-ассоциированной многоформной эксудативной эритемы (ГА БЕЕ) и ситуационный анализ их влияния относительно возникновения и развития данного заболевания. Общий объем исследования составил 450 больных с проявлениями герпетических поражений слизистой оболочки полости рта, периоральный участка, слизистых и кожи других зон. Контрольной группой были лица без признаков данной патологии как на обследовании, так и в анамнезе. Данная группа сформирована по принципу копи-пара, что позволило сформировать сопоставимые ($p < 0,05$) по численности (450 человек) и половозрастным характеристикам группы. Установлено, что наиболее значимым фактором, наличие которого повышает вероятность ГА БЕЕ, есть хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта – отношение шансов $OR = 6,1$; $p = ,0001$, несколько меньшую прогностическую значимость обнаруживает патология щитовидной железы – $OR = 3,7$ (2,8–4,9) и частые простудные заболевания и болезни органов дыхательной-легочной системы (бронхиты, ларинготрахеиты) – $OR = 2,6$ (2,0–4,3). Заболевания ЛОР органов также проявляют значительный прогностический потенцируя эффект – $OR = 1,8$ (1,3–2,3) $p = 0,0002$. Определены критерии для формирования групп высокого риска для развития ГА БЕЕ.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий герпетический стоматит, герпес-ассоциированная многоформная эксудативная эритема, медико-социальные и общеклинические предикторы развития герпес-ассоциированной многоформной эксудативной эритемы, скрининг.

UDC 616.31-06:616.98:578.825.11

Medical, Social and Clinical Predictors of Herpes Simplex Virus-Associated Multiform Erythema

Schneider S. A, Denisova M. T., Savvova A. O.

Abstract. The article deals with definition of population and individual predictors of herpes-associated multiform erythema. It also represents the situational analysis of their impact on the emergence and development of the disease.

Materials and methods. The total volume of the study was 450 patients with symptoms of herpetic lesions of the oral mucosa, perioral area of the skin and mucous other areas. The control group was compiled with people who had no signs of this disease both in the survey and in history. This group was formed on the basis of copy-steam principle. This approach allowed to comparably form ($p > 0,05$) in size (450 people) and gender and age-group characteristics.

Results and their discussion. The results of the research showed that the most significant factor, whose presence increases the likelihood HAME is a chronic disease of the gastrointestinal tract – odds ratio $OR = 6,1$; $p = 0.0001$; slightly lower prognostic significance detects thyroid pathologies – $OR = 3,7$ (2,8–4,9), and frequent colds and diseases of the respiratory-pulmonary system (bronchitis) showed $OR = 2,6$ (2,0–4,3). Diseases of digestive system also reveal significant prognostic potential effect – $OR = 1,8$ (1,3–2,3); $p = 0.0002$. Taking into account these results we defined the criteria for forming high-risk for the development of HAME.

Keywords: herpes-associated multiform erythema, medical, social and general clinical predictors of herpes-associated multiform erythema, screening.

Стаття надійшла 07.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування