

ВИТАМИН D В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ГЕРПЕС АССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ



Ризаев Жасур Алимджанович¹, Имамов Отабек Суннатович², Абдувахитова Индира Нуруллаевна³
1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;
2 - Проектный офис «Центр проектов здравоохранения» МЗ РУз, г. Ташкент;
3 - Ташкентский областной региональный филиал Республиканского специализированного научно – практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, г. Ташкент

ГЕРПЕС БИЛАН БОҒЛИҚ КЎП ШАКЛИ ЭКССУДАТИВ ЭРИТЕМА ҚАЙТАЛАНИШИНИ ОЛДИНИ ОЛИШДА D ВИТАМИНИ ЎРНИ

Ризаев Жасур Алимджанович¹, Имамов Отабек Суннатович², Абдувахитова Индира Нуруллаевна³
1 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш. ;
2 - “Соғлиқни сақлаш лойиҳалари маркази” лойиҳа офиси, ЎзРес ССВ, Тошкент ш. ;
3 - Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали, Тошкент ш.

VITAMIN D IN THE PREVENTION OF RECURRENCES OF HERPES ASSOCIATED ERYTHEMA MULTIFORME

Rizaev Jasur Alimjanovich¹, Imamov Otabek Sunnatovich², Abduvakhitova Indira Nurullaevna³
1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;
2 - Project office "Center for Health Projects" of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent;
3 - Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Tashkent

e-mail: miss.doctor.1684@mail.ru

Резюме. Ушбу мақолада D витаминининг герпес билан боғлиқ кўп шакли экссудатив эритема қайталанишининг олдини олишдаги роли муҳокама қилинади. D витамини иммунитет тизимини қўллаб-қувватлайди ва герпес каби вирусли инфекцияларнинг кечишига таъсир қилиши мумкин. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, D витамини иммунитет реакцияларини тартибга солади, бу вирус фаоллигини назорат қилишга ёрдам беради. Беморларда D витамини даражаси ва уларнинг касалликнинг қайталаниш частотаси билан алоқаси баҳоланди. Танадаги D витаминининг етарли даражаси касаллик қайталаниш хавфини камайтириши мумкинлиги ҳақидаги фаразни тасдиқлаш учун қўшимча клиник тадқиқотлар зарурлиги таъкидланган. Тадқиқот натижалари дерматологик ва стоматологик амалиётда касалликни олдини олиш учун фойдали бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: герпес билан боғлиқ кўп шакли экссудатив эритема, D витамини, вирусга қарши иммунитет.

Abstract. This article reviews the role of vitamin D in preventing recurrence of herpes-associated erythema multiforme. Vitamin D supports the immune system and may influence the course of viral infections such as herpes, which leads to skin inflammation and significant discomfort. Research shows that vitamin D regulates immune responses, which may help control viral activation. Vitamin D levels in patients and their relationship with the frequency of disease recurrence are assessed. The need for additional clinical studies to confirm the hypothesis that adequate vitamin D levels in the body can reduce the risk of recurrence is emphasized. The findings may be useful for dermatological, dental practice.

Keywords: herpes-associated erythema multiforme, vitamin D, antiviral immunity.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) представляет собой остропротекающие изменения слизистых оболочек и кожи, характеризующиеся разнообразными элементами поражения - пятнами, пузырями, узелками, пузырьками, эрозиями и афтами, часто возвращающиеся весной и осенью. Появление этого состояния ученые ассоциируют с реакцией гиперчувст-

вительности типа 4, различными инфекционными, медикаментозными и другими факторами. Многие авторы классифицируют МЭЭ как инфекционно-аллергическое заболевание, в то время как некоторые исследователи определяют его как токсико-аллергическое. Наследственная предрасположенность также не исключается. Аутоиммунные процессы в ор-

ганизме играют также важную роль в патогенезе МЭЭ. Согласно Поповой Л.В. (1975), у 72% пациентов с МЭЭ обнаружена аллергическая реакция к инфекциям, вызванным стрептококками и стафилококками, с разнообразными клиническими проявлениями и степенью поражения. В механизмах развития МЭЭ выделяется повышенная чувствительность лимфоцитов к определенному аллергену. При развитии сенсибилизации к чужеродным веществам, медиаторы клеточного иммунитета стимулируют макрофаги, которые принимают участие в разрушении антигенов (микроорганизмов или чужеродных клеток), вызывая уже сформировавшуюся аллергическую реакцию у лимфоцитов. Согласно некоторым литературным источникам, МЭЭ может быть ассоциировано с вирусами. Данные некоторых исследователей указывают, что наиболее распространенной причиной возникновения многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ) является вирус простого герпеса, что отмечено в 70-80% случаев в научных изданиях по данной проблематике.

Иммунный ответ человека на вирус герпеса подразделяется на две стадии: стадию локализации вируса на ограниченной анатомической территории и стадию позднего специфического воздействия. В первой стадии происходит приток фагоцитирующих клеток, в основном полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), а также макрофагов, которые поглощают и уничтожают вирус простого герпеса (ВПГ). Активация комплемента способствует притяжению клеток к области воспаления. Интерфероны ИФН- α и ИФН- β усиливают активность макрофагов и НК-лимфоцитов. Одним из механизмов, препятствующих действию вирусного иммунитета, является персистенция вирусов в тканях, находящихся вне иммунного контроля. Клетки, составляющие строю этих тканей, не экспрессируют антигены I класса HLA (главного комплекса гистосовместимости человека), что делает их анатомически защищенными от вирусной интервенции и репродукции. Главным резервуаром для латентной герпетической инфекции служат нейроны регионарных ганглиев чувствительных нервов. Согласно одной из теорий патогенеза (статической гипотезе), вирус герпеса, находясь в клетках тройничного или паравертебрального сенсорного ганглия в неактивном состоянии, под воздействием провоцирующих факторов активируется и перемещается по аксону периферического нерва к эпителиальным клеткам, где временно реплицируется. Другая, динамическая гипотеза, предполагает постоянную репликацию и выделение небольшого количества вирусов, что приводит к образованию микрофокусов инфекции в эпидермисе или слизистых оболочках и, как следствие, вызову рецидивов или бессимптомного выделения вируса со слюной, слезным секретом или из уретры.

На сегодняшний день достигнуты определённые успехи в изучении этиопатогенеза герпеса, который рассматривается как иммуноопосредованный дерматоз. Тем не менее, результаты исследований по нарушениям механизмов иммунной регуляции при герпесе остаются противоречивыми. Неэффективность противогерпетического иммунитета связана с тем, что вирус в ганглиях сохраняется не в виде целостных частиц, а в виде субвирусных структур — ДНК-19 комплекса.

Противогерпетический иммунитет обладает следующими особенностями:

- он нестерильный (вирус не очищается из организма);
- типоспецифический (действует против соответствующего типа вируса);
- частично перекрестный.

Недостаточная эффективность гуморального иммунитета иллюстрируется рецидивами герпеса при высоких титрах противогерпетических антител. Существуют различия в инфицировании эпителиальных клеток и лимфоцитов вирусом ВПГ. В эпителиоцитах вирус проходит полный цикл репликации, приводя к образованию большого количества вирионов и лизису клеток, что приводит к заражению соседних клеток. В случае инфицирования В-лимфоцитов вирус реплицируется лишь в небольшом проценте клеток, в остальных он пребывает в латентном состоянии. На ранних этапах может происходить инфицирование Т-лимфоцитов и НК-лимфоцитов, что ведёт к хронической инфекции с персистенцией вируса в лимфоцитах. Способность вируса к персистенции свидетельствует о наличии механизмов, позволяющих ему избегать иммунного ответа. У пациентов с герпетической вирусной инфекцией (ГВИ) постоянно наблюдаются различные проявления иммунодефицита, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении болезни с высокой частотой рецидивов и атипичными формами. Это позволяет рассматривать ГВИ как заболевание, связанное с нарушениями в иммунной системе.

Вторичная (рецидивирующая) ГВИ может развиваться в любом возрасте после перенесенного первичного герпеса. Проявления хронической рецидивирующей ГВИ варьируются от бессимптомного выделения вируса и легких симптомов до весьма болезненных обширных изъязвлений. Несмотря на наличие противовирусных антител в сыворотке крови, рецидивы часто сопровождаются слабо выраженным общим инфекционным синдромом. Макрофаги играют ключевую роль в иммунной защите, участвуя как в реакциях врожденного иммунитета, так и в специфических адаптивных реакциях против ГВИ. Они быстро реагируют на вирусные инфекции, секретировав провоспалительные цитокины, которые критически важны для первичной защиты. Однако если фагоцитоз вируса проходит не полностью, это создает условия для внутриклеточной персистенции, что способствует образованию зрелых внеклеточных форм вируса и высокой контагиозности инфекции. Полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ), такие как макрофаги и гранулоциты, также участвуют в иммунном ответе на ВПГ и помогают контролировать его распространение в сенсорных ганглиях. Поражение ПЯЛ герпесвирусами нарушает их функции, что в сочетании с другими факторами может приводить к снижению адаптационных реакций. Снижение активности ферментов в этих лейкоцитах усугубляет состояние иммунодефицита и способствует поддержанию патологического процесса. Ограничение метаболических запасов ПЯЛ в периферической крови во время клинической ремиссии может быть одной из причин рецидивов заболевания.

Многочисленные исследования показывают, что у пациентов с ГВИ часто наблюдается вторичная иммунная недостаточность, обусловленная снижением

количества клеток иммунной системы, их функциональной недостаточностью или дисбалансом компонентов иммунного ответа. Продукция и секреция провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны (ИФН- α и ИФН- β), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и фактор некроза опухоли (ФНО- α), являются одними из первых событий при ГВИ и влияют на последующий специфический иммунный ответ. Повреждения кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ, инфильтрованы макрофагами и CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, которые также секретируют цитокины. Цитокины, особенно ФНО- α и, возможно, ИЛ-6, могут играть важную роль в уничтожении вируса и поддержании гомеостаза нервной системы через репарацию и защиту нейронов от повреждений. На сегодняшний день ряд исследователей считает, что у пациентов с рецидивирующими герпетическими вирусными инфекциями (ГВИ) наблюдается специфический иммунодефицит. Он обусловлен уникальной способностью активных и реплицирующихся вирусов герпеса производить белки, которые блокируют рецепторы классов I и II системы HLA (в частности, HLA-DR и другие). Это приводит к нарушениям в каскаде передачи сигналов, связанных с пролиферацией и дифференцировкой в системе специфического иммунного ответа. Есть предположение, что некоторые люди и семейные линии имеют генетическую предрасположенность к возникновению рецидивирующих ГВИ из-за наследуемых особенностей эпителиальных клеточных рецепторов.

Вышеизложенное подтверждает важность иммунных реакций в развитии, клинических проявлениях и реактивации вируса простого герпеса (ВПГ). Оценка состояния иммунной системы в клинической практике имеет значительное значение для прогнозирования течения инфекции, оценки эффективности противовирусной терапии, а также для обоснования необходимости использования иммуотропных препаратов в комбинированном лечении ГВИ.

Витамин D является важным регулятором иммунитета, контролируя как врожденный, так и приобретенный иммунный ответ. Недостаточное содержание этого витамина приводит к ослаблению антибактериального и противовирусного иммунитета, способствует развитию заболеваний, связанных с хроническим воспалением, таких как атопический дерматит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и сепсис. Исследования показывают, что дефицит витамина D значительно уменьшает способность организма бороться с такими заболеваниями, как туберкулез, хронический бронхит, вирусные инфекции (например, вирусный гепатит, острое респираторное заболевание, герпесвирусная инфекция). Витамин D активирует ряд механизмов, которые способствуют противовирусной активности. Он корректирует врожденный иммунный ответ, увеличивает уровень антимикробных пептидов, таких как LL-37 и дефенсины, а также активирует определенные противовирусные микро-РНК. Витамин D улучшает действие интерферона, что приводит к уменьшению синтеза вирусных белков в инфицированных клетках. Одной из основных функций витамина D является стимуляция выражения антимикробных пептидов, таких как кателицидин и бета-дефенсин 2, обладающих широким спектром активности против

микробов, грибов и вирусов. Витамин D, взаимодействуя с определенными микроРНК, проявляет противовирусные и онкопротективные свойства. МикроРНК представляют собой короткие специфические фрагменты РНК, которые регулируют синтез белков, поддерживая точный баланс их экспрессии. Взаимодействуя с микроРНК, витамин D контролирует уровень экспрессии целевых белков, связанных с провоспалительными процессами, такими как толл-подобные рецепторы 2 и 4, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 1-бета и 6, NF- κ B, IKK, SOCS1. Исследования выявили, что воздействие витамина D на иммунитет происходит через регуляцию процессов в делении Т-хелперных лимфоцитов, дифференцировании В-клеток, а также через регуляцию выделения интерферона и других цитокинов, что способствует снижению избыточного воспаления.

Кателицидин играет ключевую роль в витамин-D-зависимом антимикробном иммунитете, встраиваясь в мембраны бактерий и вирусов и нарушая их целостность. При этом антимикробные пептиды также связываются с генетическим материалом бактерий и вирусов, что способствует их уничтожению. Исследования демонстрируют, что воздействие биологически активной формы витамина D на моноциты увеличивает экспрессию гена кателицидина, что может иметь значительное значение для укрепления иммунитета и борьбы с инфекциями. Кателицидины обладают антимикробной и иммуномодулирующей активностью, что позволяет проявлять бактериостатическое, бактерицидное, фунгицидное, и противовирусное действие в ранние стадии заражения организма патогенными микроорганизмами. Пептид LL-37 способен связывать липополисахариды, лишая их возможности провоцировать эндотоксический шок, что помогает предотвратить развитие тяжелого системного воспаления при локальных инфекциях кожи. Кроме того, LL-37 играет важную роль в процессе заживления ран, обладает ангиогенными свойствами как в живом организме, так и в *in vitro*. Он также является хемотаксическим агентом для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. Дефицит естественных антибиотиков может привести к развитию хронических бактериальных, грибковых и вирусных заболеваний кожи, что наблюдается у пациентов с различными дерматозами, такими как атопический дерматит, многоформная экссудативная эритема, красный плоский лишай и псориаз. Последние исследования позволяют утверждать, что дефекты в экспрессии или функционировании антимикробных пептидов могут объяснять несколько аспектов возникновения различных заболеваний человека, как при инфекционных, так и при стрессовых или паразитарных воздействиях, а также при опухолевом росте. Противомикробные пептиды (AMPs) являются важным звеном первичной защиты от вирусов и могут также действовать как сигнальные молекулы, активизируя иммунную систему. Исследования, направленные на изучение влияния различных факторов на производство AMPs, включая гормоноподобные метаболиты витамина D и его рецептора, представляют научный интерес. Уровень витамина D недавно стал ассоциироваться с риском развития инфекционных, воспалительных, аллергических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и опухолевых также часто рецидивирующих вирусных заболеваний.

Недостаток витамина D уже является эпидемией среди мирового населения, по данным популяционных исследований, охватывающих не менее миллиарда человек.

Выводы. Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) представляет собой воспалительное заболевание кожи, часто ассоциирующееся с инфекциями, включая герпетическую. Основным триггером развития этой патологии является реактивация вируса простого герпеса (ВПГ), что приводит к появлению различных кожных высыпаний и системных симптомов. В последние годы витамин D привлекает значительное внимание в контексте его потенциальной роли в профилактике и терапии вирусных инфекций и связанных с ними дерматологических заболеваний. Витамин D, как известный регулятор метаболизма кальция и иммунного ответа, выполняет множество функций в организме. Он влияет на развитие и функциональную активность различных клеток иммунной системы, таких как Т-лимфоциты и макрофаги. Активация системы витамина D может усиливать противовирусный ответ, что особенно актуально в контексте реактивации ВПГ. Исследования показали, что витамин D обладает иммуностимулирующим эффектом, который включает: Витамин D способствует выработке синтеза антимикробных пептидов дефензинов и кателицидинов, которые усиливают антивирусный иммунный ответ. Витамин D может модулировать активацию Т-клеток и способствовать их дифференцировке в эффекторные клетки, что важно для обеспечения эффективного иммунного ответа против герпетической инфекции. Оптимальные уровни витамина D могут помочь контролировать избыточные воспалительные процессы, которые играют важную роль в патогенезе МЭЭ, тем самым предотвращая дальнейшее повреждение тканей. Несколько клинических исследований продемонстрировали связь между уровнем витамина D и частотой реактивации ВПГ. Люди с дефицитом витамина D чаще подвержены рецидивам герпеса, что указывает на его значимость в поддержании оптимального иммунного ответа. Кроме того, наблюдения показали, что коррекция дефицита витамина D может снизить частоту рецидивов и улучшить клинические проявления у пациентов, страдающих герпес ассоциированной МЭЭ.

Заключение. Таким образом, витамин D может играть значимую роль в профилактике герпес ассоциированной многоформной экссудативной эритемы благодаря своей способности модулировать иммунные реакции и снижать воспалительные процессы. Поддержание адекватного уровня витамина D в организме может стать важным компонентом комплексного подхода к профилактике и лечению данной патологии. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов действия витамина D и его клинической значимости в контексте герпетических инфекций и дерматологических заболеваний.

Литература:

1. Азимова В.Т. Потатуркина-Нестерова Н.И. Нестеров А.С. Эндогенные антимикробные пептиды челове-

ка // Современные проблемы науки и образования Электронный научный журнал, 2015. - № 1 (часть 1)
2. Беляева И. В., Николаев А. В., Чурилов Л. П., Яблонский П. К. Кателицидины, витамин D и туберкулез // Вестник СПбГУ.-2013.-вып3 сер11.- 3-18
3. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., П.Д. Шабанов. П.Д. Противомикробное и противовирусное действие дефензинов человека: патогенетическое значение перспективы применения в лекарственной терапии//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.-2016.-том14.-№2-3-37
4. Герке А.Н. Кожный барьер и его дисфункция при болезнях кожи. // Vetpharma.-2014.-6(22).-44-50
5. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Заплатников А.Л., Климов Л.Я. и др. Влияния витамина D на иммунный ответ организма.// Pediatrics. Consilium Medicum. 2020; 2: 29–37
6. Козловская В. В. Антимикробные пептиды в патогенезе воспалительных процессов кожи. // Медицинская панорама- 2009- 1(январь)
7. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете.2006.-261с
8. Кузьмук -Хрусталева Д.Ю., Короткий Н.Г., Кубылинский А.А. , Уджуху В.Ю. и др. Эффективность нового вида иммуномодулирующей терапии больных многоформной экссудативной эритемой.// Вестник РГМУ, 2011, №2, с. 50–53
9. Самгин М.А., Иванов О.Л., Кужелева С.А. Роль вируса простого герпеса в развитии многоформной экссудативной эритемы // Клини. Мед. – 1990. – Т.68. – №3. – С.71–74
10. Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Андреев И.В., Авоян Г.Э., Сурова О.С. Рецидивирующие воспалительные заболевания ротоглотки– роль факторов мукозального иммунитета./ Иммунология.-2019.- Том40.- №1.-35-43.

ВИТАМИН D В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ГЕРПЕС АССОЦИИРОВАННОЙ МНОГОФОРМНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭРИТЕМЫ

Ризаев Ж.А., Имамов О.С., Абдувахитова И.Н.

Резюме. В данной статье рассматривается роль витамина D в профилактике рецидивов герпес ассоциированной многоформной эритемы. Витамин D поддерживает иммунную систему и может влиять на течение вирусных инфекций, таких как герпес, ведущий к воспалению кожи и значительному дискомфорту. Исследования показывают, что витамин D регулирует иммунные ответы, что может помочь контролировать активацию вируса. Оценены уровни витамина D у пациентов и их связь с частотой рецидивов заболевания. Подчеркивается необходимость дополнительных клинических исследований для подтверждения гипотезы о том, что адекватное содержание витамина D в организме может снизить риск рецидивов. Выводы могут быть полезны для дерматологической и стоматологической практики.

Ключевые слова: герпес-ассоциированная многоформная эритема, витамин D, противовирусный иммунитет.