

Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом

О.Б. Тамразова^{1,2}, Т.А. Чеботарева³, А.С. Стадникова², А.В. Таганов¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия;

²Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, г. Москва, Россия

Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis

O.B. Tamrazova^{1,2}, T.A. Chebotareva³, A.S. Stadnikova², A.V. Taganov¹

¹People's Friendship University of Russia of the Ministry of Education and Science, Moscow, Russia;

²Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Post-Graduate Professional Education, Moscow, Russia

Атопический дерматит – болезнь раннего детского возраста. В этом возрастном периоде большинство детей инфицируются вирусом простого герпеса. Изменения врожденного и адаптивного иммунитета при atopическом дерматите создают предпосылки для развития инфекционных осложнений, в том числе обусловленных герпесвирусами. В статье подробно рассматриваются разнообразные клинические проявления герпетической инфекции у детей с atopическим дерматитом, проводится дифференциальная диагностика. Особое внимание уделено тяжелому осложнению atopического дерматита при реализации диссеминированной герпетической инфекции – герпетической экземе.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, герпетическая инфекция, герпетическая экзема.

Для цитирования: Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 15–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-15-22

Atopic dermatitis is a disease of early childhood. Most children are infected with the herpes simplex virus at this age. The changes in the congenital and adaptive immunity in children with atopical dermatitis create precondition for the development of infectious complications, including those caused by herpes viruses. The authors of the article discuss details of various clinical manifestations of herpes infection in children with atopical dermatitis and they carry out differential diagnostics. Particular attention is paid to herpes eczema – the severe complication of atopical dermatitis in the course of disseminated herpes infection.

Key words: children, atopical dermatitis, herpes infection, herpes eczema.

For citation: Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopical dermatitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATRII 2018; 63:(6): 15–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-15-22

Атопический дерматит – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1], которые развиваются на фоне доминирования Th2-ответа иммунной системы [2]. Распространенность atopического

дерматита среди детей младшего возраста составляет около 20%, а среди взрослых – от 3 до 10%. Пик заболеваемости приходится на грудной и ранний детский возраст, что позволяет рассматривать дерматоз как болезнь раннего детского возраста [3–7].

Отличительной особенностью течения atopического дерматита является частое сочетание дерматоза со вторичной инфекцией разного генеза: бактериальной, грибковой или вирусной природы [6, 7]. Наиболее тяжелое течение наблюдается в случае присоединения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса. Данное осложнение чаще всего встречается в детском и подростковом возрасте. Герпесвирусная инфекция у пациентов с atopическим дерматитом может протекать в разных клинических формах.

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса.

Вирус простого герпеса относится к ДНК-содержащим вирусам, к семейству α -герпесвирусов. Выделяют два типа вируса простого герпеса: 1-го и 2-го типов [8, 9]. Вирусы простого герпеса являются одними из самых распространенных инфекционных агентов

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии Российского университета дружбы народов, ORCID ID: 0000-0003-3261-6718

Таганов Алексей Викторович – д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии Российского университета дружбы народов, ORCID ID: 0000-0001-5056-374X

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Чеботарева Татьяна Александровна – д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID ID: 0000-0002-6607-3793

123242 Москва, ул. Баррикадная, д. 2

Стадникова Антонина Сергеевна – врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID ID: 0000-0003-3420-4442

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.28

у человека. Серопозитивность среди населения к данному вирусу очень высока и, по некоторым оценкам, среди взрослого населения составляет для 1-го типа 80–90%, а для 2-го типа – около 12–30% [9, 10]. После первичного инфицирования кожи или слизистых оболочек вирус простого герпеса сохраняется в течение всей жизни в ганглиях нервной системы, периодически реактивируясь. Инфицирование ведет к деструкции тканей, которая является прямым следствием репликации вируса и лизиса клеток [11].

Реактивация приводит к повторяющимся эпизодам инфекции – рецидивам. Вирус простого герпеса представляет собой пожизненную инфекцию. Частота обострений и спектр заболеваний, вызванных данным вирусом из семейства герпесов, широко варьируют в зависимости от эндогенных факторов таких, как, в первую очередь, возраст и иммунокомпетентность пациента. Триггерными факторами реактивации вируса может стать стресс, механическое повреждение, УФ-облучение, вторичная иммуносупрессия и т.д.

Первичный герпес, или дебют инфекции в раннем возрасте, нередко может протекать бессимптомно. У маленьких детей первые проявления инфекции обычно характеризуются многочисленными афтами в ротовой полости или гингивостоматитом, у детей старшего возраста и подростков может развиваться вирусный фарингит. Общие симптомы включают лихорадку, недомогание, плаксивость, отказ от еды. Наблюдается лимфаденопатия регионарных лимфатических узлов [11]. Нередко у детей раннего возраста данные симптомы герпетической инфекции родители объясняют периодом прорезывания зубов. При осмотре ротовой полости отмечается разлитая гиперемия, отечность, кровоточивость межзубных сосочков, обусловленная хрупкостью капилляров и повышением их проницаемости. На деснах, твердом и мягком небе, щеках обнаруживаются множественные мелкие сгруппированные везикулы, после вскрытия которых остаются болезненные афты, окруженные ободком гиперемии. Характерным признаком герпетической инфекции слизистой оболочки полости рта является распространение везикул и эрозий на красную кайму губ (рис. 1, 2). Выздоровление наступает через 7–14 дней и впоследствии устанавливается длительная вирусная латентность.

Предрасполагающие факторы для развития вирусных осложнений у больных с atopическим дерматитом. У пациентов с atopическим дерматитом часто наблюдаются разнообразные вирусные заболевания кожи, нозологически рассматриваемые как самостоятельные заболевания [2, 10]: *eczema molluscatum*, *eczema vaccinatum* или *eczema herpeticum* (герпетическая экзема). Предрасполагающими факторами для развития вирусных осложнений при atopическом дерматите являются следующие:

1. Поврежденный кожный барьер [12]

А) FLG-мутация, определяющаяся у пациентов с тяжелым течением atopического дерматита,



Рис. 1. Первичная инфекция простого герпеса у грудного ребенка. (Собственное наблюдение).

Fig. 1. Primary infection of herpes simplex virus in an infant.



Рис. 2. Первичная инфекция простого герпеса. Поражение красной каймы губ. (Собственное наблюдение).

Fig. 2. Primary infection of herpes simplex virus. Red border lesions.

приводит к снижению экспрессии филаггрина [13, 14]. Дефицит филаггрина в кожных покровах, помимо повышенного риска раннего начала заболевания, предрасполагает к персистенции дерматита в зрелом возрасте; высокому риску аллергии при чесочкожной сенсibilизации, способствует развитию вирусных дерматозов, в том числе герпетической экземы [15–18];

Б) белки плотных соединений (tight junction protein, TJ) представляют собой комплекс трансмембранных и внутриклеточных белков. Указанные белки в эпидермисе играют роль «ворот» и отвечают за избирательную проницаемость эпидермиса, контролируя межклеточный поток гормонов, цитокинов, электролитов и т.д. Концентрация белков плотных соединений снижается при повышении уровня цитокинов Th2, характерных для atopического дерматита. Уменьшение содержания белков приводит к снижению защиты от вируса простого герпеса, повышению парацеллюлярной проницаемости, при этом нарушается контроль за межклеточными потоками активных молекул и повышается риск развития аллергии на крупные молекулы [13, 19, 20].

2. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с atopическим дерматитом

обуславливают высокий риск инфицирования вирусом простого герпеса [21].

Преобладание Th2-иммунного ответа индуцирует продукцию IgE и сопровождается сниженным уровнем интерферона (IFN)- γ в коже пациентов, что способствует распространению вирусов [22]. Кроме того, предрасположенность к вирусным осложнениям при atopическом дерматите может быть вызвана нарушением функции плазмоцитоидных дендритных клеток (pDC) в коже [23, 24]. Плазмоцитоидные дендритные клетки способствуют синтезу больших количеств противовирусных IFN- α и IFN- β и стимулируют Th1- и Th2-клеточные реакции. Несмотря на увеличение числа этих клеток в периферической крови, при atopическом дерматите их сниженная активность по сравнению с таковой при других воспалительных заболеваниях кожи (псориаз, контактный дерматит) способствует развитию вторичной вирусной инфекции [25, 26]. В экспериментах отмечено, что максимальные нарушения синтеза IFN- α плазмоцитоидными дендритными клетками выявлены в группах пациентов с atopическим дерматитом, течение которого осложнилось герпетической экземой.

Другим аспектом нарушений в иммунитете при atopическом дерматите является значительное снижение количества антимикробных пептидов, что отражает нарушение ключевой функции врожденной антимикробной защиты. Помимо хорошо известного антибактериального действия [27], направленного против *Staphylococcus aureus*, дефензины демонстрируют выраженную противовирусную активность, непосредственно нейтрализуя разнообразные вирусы (вирус простого герпеса, вирус вакцинии, аденовирусы и т.д.) [28, 29]. Количество b-дефензина HBD-2 и кателицидина LL-37 достоверно снижено у пациентов с atopическим дерматитом, что определяет частое осложнение вторичной бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией в отличие, например, от псориаза, при котором данные показатели в норме [30]. Снижение концентрации антимикробных пептидов в коже у пациентов с atopическим дерматитом может быть вызвано Th2-ответом в острой фазе заболевания. Эксперименты *in vitro* показали значительное снижение уровня b-дефензина-3 при повышении в крови содержания интерлейкинов L-4, -13 и -10 при обострении дерматита [31]. Учитывая данные особенности иммунной защиты, легко объяснить наличие у пациентов с atopическим дерматитом тяжелых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций (в том числе герпетической экземы), которые могут быть вызваны как первичной инфекцией вируса, так и реактивацией [21].

Клинические формы сочетанного течения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и atopического дерматита.

Инфицирование пациентов с atopическим дерматитом вирусом простого герпеса проявляется

несколькими клиническими формами. Может иметь место как коморбидность с герпетической инфекцией в виде простого «наложения» герпетических элементов на пораженную дерматитом кожу (появление везикул на фоне эритематозно-сквамозных высыпаний), так и развитие тяжелых распространенных форм — герпетической экземы (первичной и рецидивирующей формы).

1. Простой герпес у пациентов с atopическим дерматитом. Данное состояние протекает достаточно легко. Герпетические высыпания носят ограниченный характер и чаще всего локализуются в одной анатомической зоне. Везикулы могут располагаться как на экзематозных высыпаниях, так и на видимо здоровой коже. Простой герпес может наблюдаться у пациентов на фоне разнообразных форм atopического дерматита: обострения, подострого или хронического течения, а также в стадии неполной ремиссии. Сочетанное проявление двух коморбидных заболеваний (atopического дерматита и инфекции простого герпеса) более характерно для детей старшего возраста и подростков (рис. 3, 4). В подавляющем большинстве случаев данная форма наблюдается при рецидиве инфекции простого герпеса. Лихорадка нетипична. Возможно увеличение регионарных лимфатических узлов. Длительность рецидива вирусной инфекции составляет от 6 до 8 дней. Наличие вирусного дерматоза не меняет течения atopического дерматита у пациентов. Atopический дерматит и герпетическая инфекция при таком клиническом варианте развиваются параллельно, не осложняя течение друг друга. В данном случае проявления простого герпеса следует рассматривать не как вторичную инфекцию, развившуюся на фоне дерматита, а как самостоятельное инфекционное заболевание, рецидив которого наступил вследствие воздействия собственных триггерных факторов, независимо от течения дерматоза.

2. Герпетическая экзема у пациентов с atopическим дерматитом. Определение. Герпетическая экзема является крайне тяжелой формой сочетанного течения инфекции простого герпеса и atopического дерматита. Несмотря на то что герпетическая экзема встречается во всех возрастных группах, наиболее часто она осложняет течение atopического дерматита детей раннего и младшего возраста. Герпетическая экзема — диссеминированная инфекция вируса простого герпеса, осложняющая течение хронического дерматоза с эрозивно-язвенными поражениями кожи и развивающаяся на фоне нарушений иммунитета. Наиболее частой причиной герпетической экземы является вирус простого герпеса 1-го типа. В некоторых исследованиях, проводившихся в Японии [32, 33], было выявлено, что именно штамм F35 вируса простого герпеса 1-го типа ассоциирован с данным заболеванием.

Отличает течение герпетической экземы от вторичной инфекции простого герпеса гиперергическая

реакция организма, связанная, по-видимому, с интоксикацией и появлением как первичных инфекционных пирогенов, так и вторичных (неинфекционных) [34], образование которых при герпетической экземе значительно выражено. Для герпетической экземы характерны фебрильный и пиретический типы лихорадки [35].

Сочетание герпетической экземы с другими дерматозами.

В 95% случаев герпетическая экзема развивается на фоне атопического дерматита [35]. Значительно реже заболевание наблюдается у лиц с другими формами дерматозов, протекающими на фоне иммуносупрессии и/или сопровождающимися повреждением кожных покровов [21].

Предикторы развития герпетической экземы у пациентов с атопическим дерматитом. Относительную редкость герпетической экземы можно объяснить тем, что данное заболевание представляет собой комплексное проявление фенотипа при сочетанном воздействии множества внешних и внутренних факторов, отражающих сложные взаимоотношения между кожей и иммунной системой [36]. Факторы, предрасполагающие к формированию герпетической экземы у пациентов с атопическим дерматитом, продолжают изучаться [37]. По нашим данным и по данным литературы, наиболее значимыми факторами являются следующие:

- ранний детский возраст (2–3 года) [38–40];
- мужской пол (соотношение девочек и мальчиков среди заболевших составляет 1:1,5) [21, 39, 41];
- ранний дебют атопического дерматита и его тяжелое течение, локализация поражений в зоне лица и шеи [40–42];
- повышение уровня IgE в сыворотке крови и эозинофилия [17, 42–44];
- недостаточность витамина D (25-(ОН)D3) [38];
- поливалентная сенсibilизация [40];
- наличие вторичной бактериальной (особенно с MRSA*-штаммами) и/или грибковой флоры *Malassezia sympodialis* [18, 40, 44, 45];
- длительная терапия топическими ингибиторами кальциневрина [46, 47].

Разновидности герпетической экземы у больных с атопическим дерматитом. Герпетическая экзема протекает в двух формах, которые клинически отличаются друг от друга: первичная и рецидивирующая.

1. Для первичной инфекции вируса простого герпеса характерно острое начало заболевания. Наиболее часто данная форма встречается у детей раннего детского возраста. Заболевание может начаться с короткого продромального периода в течение 1–3 дней и заканчивается резким ухудшением общего состояния ребенка и повышением температуры тела до 39–40°C [40, 48].

* Метициллинрезистентный золотистый стафилококк.



Рис. 3. Простой герпес у ребенка с атопическим дерматитом. (Собственное наблюдение).

Герпетические везикулы располагаются на фоне эритематозно-сквамозных высыпаний.

Fig. 3. Herpes simplex virus in children with atopic dermatitis. Herpetic vesicles are located against the background of erythematous-squamous eruptions.



Рис. 4. Простой герпес у ребенка с атопическим дерматитом. (Собственное наблюдение).

Герпетические высыпания локализуются в зоне экзематозных повреждения кожи (околоушной трещины).

Fig. 4. Herpes simplex virus in children with atopic dermatitis. Herpetic lesions are located in the area of eczematous skin damage (retro auricular fissure).

Высыпания обычно локализуются в местах поражения атопическим дерматитом. Чаще элементы герпетической экземы выявляются на лице, шее, верхней половине туловища, кистях и т.д. У больных с ранее тяжело протекающими хроническими дерматозами сыпь может иметь генерализованное распространение, покрывая все тело [42].

Наиболее важным для диагностики герпетической экземы является наличие типичных высыпаний на коже, которые позволяют своевременно установить правильный диагноз. Для первичной герпетической экземы характерно более бурное развитие заболевания и выраженная гиперергическая реакция организма по сравнению с рецидивирующей формой. В течение 6–12 ч появляются, последовательно подвергаясь эволюции, папуловезикулы, везикулы с серозным, серозно-геморрагическим содержимым, пустулы.



Рис. 5. Первичная герпетическая экзема у ребенка 9 мес жизни. (Собственное наблюдение).

Распространенные везикулезные элементы с пупковидным вдавлением, эрозии, геморрагические корки.

Fig. 5. Primary eczema herpeticum in a child 9 months. General vesicle elements with an umbilication, erosion, hemorrhagic crusts.

Везикулы и пустулы имеют типичный вид: элементы примерно одного размера (2–3 мм в диаметре), куполообразной формы, с воспалительным валиком по периферии. Высыпания обильные, характерно герпетическое расположение: большинство элементов сгруппированы. По сравнению с рецидивирующей формой, герпетические везикулы более крупные, в большинстве случаев в центре элементов определяется патогномичный для герпесвирусы высыпаний пупкообразное западение (рис. 5, 6). На лице пустулы вследствие их обилия почти сливаются и образуют характерные очаги. По краям очагов рассеяны отдельные изолированные типичные элементы [48].

В процессе эволюции полостные элементы вскрываются, эрозии сливаются между собой, часто кровоточат и могут вторично инфицироваться бактериями. Далее элементы подсыхают, покрываясь



Рис. 7. Рецидив герпетической экземы у 6-летнего мальчика. (Собственное наблюдение).

Множественные мелкие герпетические элементы (везикулы, пустулы, эрозии, геморрагические корочки). На боковой поверхности шеи - обширная мокнущая эрозия.

Fig. 7. Recurrence of eczema herpeticum in a 6-year-old boy. Multiple small herpetic elements (vesicles, pustules, erosion, hemorrhagic crust). On the lateral surface of the neck-extensive weeping erosion.



Рис. 6. Первичная герпетическая экзема у 3-летнего ребенка. (Собственное наблюдение).

Многочисленные везикулы в области локтевого сгиба с пупковидным вдавлением.

Fig. 6. Primary eczema herpeticum in a 3-year-old child. Multiple vesicles in the bend of elbow with an umbilication.

буровато-коричневыми геморрагическими корками. При неосложненном течении заболевания через 6–10 дней корки отпадают. Иногда на месте высыпаний остается поверхностная атрофия в виде едва заметных округлых, слегка вдавленных рубцов размером 3–5 мм в диаметре [48].

У всех больных вне зависимости от тяжести заболевания отмечается генерализованная лимфаденопатия. Впервые возникшая герпетическая экзема продолжается в среднем 7–10 дней. Характерно, что после нормализации температуры, улучшения общего состояния у больных вновь появляется зуд, иногда еще более сильный, чем до присоединения герпетической экземы, а проявления атопического дерматита становятся более интенсивными, чем были ранее. К осложнениям герпетической экземы относится кератоконъюнктивит, менингит и энцефалит. До появления эффективных противовирусных препаратов смертность от герпетической экземы составляла около 75% [18].



Рис. 8. Рецидив герпетической экземы у 14-летней девочки. (Собственное наблюдение).

На груди отмечаются множественные мелкие герпетические высыпания.

Fig. 8. Recurrence of eczema herpeticum in a 14-year-old girl. There are multiple small herpetic eruptions on the chest.

Таблица. Дифференциальная диагностика первичной и рецидивирующей форм герпетической экземы
Table. Differential diagnosis of the primary and recurrent form of eczema herpeticum

Параметры	Форма герпетической экземы	
	первичная	рецидивирующая
Возраст	От 7 мес до 2 лет	Старше 2 лет
Локализация	Высыпания распространены в местах типичных локализаций при atopическом дерматите: на лице, шее, груди	Высыпания локализуются в местах повреждений кожи (согласно возрастной фазе дерматита), Симметричность высыпаний!
Лихорадка	Лихорадка до 39–40°C	Лихорадка до 38°C
Характер высыпаний	Распространенные, мономорфные везикулы куполообразной формы с пупковидным западением в центре и воспалительным валиком по периферии	Мелкие везикулы, без воспалительного валика по периферии, подсыхающие с образованием геморрагических корочек
Тяжесть atopического дерматита	Раннее начало в сочетании с рецидивирующим течением	Тяжелое течение, длительное использование топических ингибиторов кальциневрина

2. *Рецидивирующая герпетическая экзема* характеризуется повторными эпизодами диссеминированной вирусной инфекции, возникающими при обострении дерматита. Повторные случаи герпетической экземы не являются редкостью у пациентов с тяжелым течением atopического дерматита, хотя и наблюдаются в 5–10 раз реже, чем первичная форма. Течение atopического дерматита у таких больных – непрерывно рецидивирующее, сопровождающееся выраженным ксерозом кожи. В подавляющем большинстве случаев данная форма герпетической экземы встречается у детей старшего возраста, подростков и взрослых.

Рецидивирующая форма обычно протекает с незначительными общими симптомами [40, 42, 48]. Высыпания представлены мелкими (диаметром от 1 до 2 мм) сгруппированными папуловезикулами и везикулами с серозным содержимым, пупковидное вдавление в центре элементов может отсутствовать. Герпетические элементы локализуются на местах рецидива дерматита: локтевые и подколенные сгибы, грудь, лицо (рис. 7, 8). Характерна симметричность высыпаний. Развитие рецидива герпетической экземы может быть спровоцировано длительным местным использованием супрессивных препаратов [46, 47].

Проявления данного состояния регрессирует быстрее, чем при первичном инфицировании. Все пузырьки обычно превращаются в пустулы, эрозии, покрытые мелкими геморрагическими корочками, на 3–4-й день рецидива. Высыпания после себя не оставляют рубчиков. Лихорадка редко бывает выше фебрильной. Учитывая незначительную интоксика-

цию, умеренную лихорадку, мелкие высыпания, напоминающие эксфолиации, которые располагаются на инфильтрированных кожных покровах, данное состояние плохо диагностируется и нередко рассматривается педиатрами как обострение atopического дерматита, спровоцированное вторичной бактериальной флорой. В таблице приведены основные клинические отличия первичной и рецидивирующей форм герпетической экземы (см. таблицу).

Заключение

Сочетание atopического дерматита и герпетической инфекции часто встречается в педиатрической практике. В раннем детском возрасте ассоциация данных заболеваний нередко протекает в крайне тяжелых формах, которые являются жизнеугрожающими состояниями и требуют незамедлительной терапии. Предикторами тяжелого течения инфекции простого герпеса являются тяжелое течение atopического дерматита, ранний детский возраст, повышение уровня IgE, поливалентная сенсибилизация, длительное применение топических иммуносупрессивных препаратов и т.д. Дети, входящие в данную группу риска, нуждаются в тщательном наблюдении и контроле за течением и терапией atopического дерматита. Современный алгоритм ведения детей группы риска должен включать первичную и вторичную профилактику инфекции вируса простого герпеса и терапевтические методики, направленные на поддержание компонентов иммунной системы ребенка с atopическим дерматитом, защищающих от вторичных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с atopическим дерматитом. М 2015; 40. [Federal clinical guidelines for management of patients with atopical dermatitis. Moscow 2015; 40. (in Russ)]
2. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003; 361: 151–160.
3. Silverberg J.I., Hanifin J.M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. J Allergy Clin Immunol 2013; 132(5): 1132–1138. DOI:10.1016/j.jaci.2013.08.031

4. Lee J.H., Son S.W., Cho S.H. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(3): 181–190. DOI: 10.4168/aa.2016.8.3.181
5. Garmhausen D., Hagemann T., Bieber T., Dimitriou I., Fimmers R., Diepgen T., Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; 68(4): 498–506. DOI:10.1111/all.12112
6. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl* 2016; 387(10023): 1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
7. Koelle D.M., Norberg P., Fitzgibbon M.P., Russell R.M., Greninger A.L., Huang M.L. et al. Worldwide circulation of HSV-2×HSV-1 recombinant strains. *Sci Rep* 2017; 7: 44084. DOI: 10.1038/srep44084
8. Kolb A.W., Larsen I.V., Cuellar J.A., Brandt C.R. Genomic, phylogenetic, and recombinational characterization of herpes simplex virus 2 strains. *J Virol* 2015; 8(4): 6427–6434. DOI: 10.3390/v80401
9. Pebody R.G., Andrews N., Brown D., Gopal R., de Melker H., Francois G., Gatcheva N. et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sexually Transmitted Infections* 2004; 80: 185–191. DOI: 10.1136/sti.2003.005850
10. Wald A., Corey L. Persistence in the population: epidemiology, transmission. In: *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge Cambridge University Press, 2007; 14.
11. Kolokotronis A., Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(3): 202–211. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01336.x
12. Wollenberg A., Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205–213.
13. Zaniboni M.C., Samorano L.P., Orfali R.L., Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol* 2016; 91(4): 472–478. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164412
14. Wong W.J., Richardson T., Seykora J.T., Cotsarelis G., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors regulate filaggrin expression and epidermal barrier function. *J Invest Dermatol* 2015; 135(2): 454–461. DOI: 10.1038/jid.2014.283
15. Vavrova K., Henkes D., Struver K., Sochorova M., Skolova B., Witting M.Y. et al. Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 746–753. DOI: 10.1038/jid.2013.402
16. Thysen J.P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3): 792–799. DOI: 10.1038/jid.2013.402
17. Gao P.S., Rafaels N.M., Hand T., Murray T., Boguniewicz M., Hata T. et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 507–513. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.034
18. Valdes-Rodriguez R., Saavedra-Alanis V.M., Islas-Aguilar M.A., Torres-Alvarez B. Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis, carrying r501x and 2282del4 filaggrin null mutations. *Gac Med Mex* 2015; 151(2): 252–255.
19. O'Neill C.A., Garrod D. Tight junction proteins and the epidermis. *Exp Dermatol* 2011; 20(2): 88–91. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01206.x
20. Niessen C.M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007; 127(11): 2525–2532. DOI: 10.1038/sj.jid.5700865
21. Wollenberg A., Zoch C., Wetzel S., Plewig G., Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum—a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2): 198–205.
22. Engler R.J.M., Kenner J., Leung D.Y. Smallpox vaccination: risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3): 357–365.
23. Wollenberg A., Wagner M., Günther S., Towarowski A., Tuma E., Moderer M. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119(5): 1096–1102.
24. Uchida Y., Kurasawa K., Nakajima H., Nakagawa N., Tanabe E., Sueishi M. et al. Increase of dendritic cells of type 2 (DC2) by altered response to IL-4 in atopic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 1005–1011.
25. Leung D.Y., Gao P.S., Grigoryev D.N., Rafaels N.M., Streib J.E., Howell M. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN- γ response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 965–973.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.010
26. Staudacher A., Hinz T., Novak N., von Bubnoff D., Bieber T. Exaggerated IDO1 expression and activity in Langerhans cells from patients with atopic dermatitis upon viral stimulation: a potential predictive biomarker for high risk of Eczema herpeticum. *Allergy* 2015; 70(11): 1432–1439. DOI: 10.1111/all.12699
27. Gallo R.L., Murakami M., Ohtake T., Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 823–831.
28. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 261–266. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.027
29. Jones J.F., Howell M.D., Kisich K.O., Streib J.E., Gallo R.L., Leung D.Y.M. Deficiency of LL-37 in atopic skin may contribute to eczema vaccinatum (EV). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 908.
30. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347(15): 1151–1160.
31. Howell M.D., Boguniewicz M., Pastore S., Novak N., Bieber T. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2006; 121: 332–338. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.008
32. Umene K., Yoshida M., Sakaoka H. Comparison of the association with eczema herpeticum in the two predominant genotypes of herpes simplex virus type 1. *J Med Virol* 1996; 49(4): 329–332.
33. Yoshida M., Umene K. Close association of predominant genotype of herpes simplex virus type 1 with eczema herpeticum analyzed using restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 2003; 109: 11–16.
34. Висмонт Ф.И. Патологическая физиология. Минск: БГМУ 2016; 217–220. [Vismont F.I. Pathologic physiology. Minsk: BGMU 2016; 217–220. (in Russ)]
35. Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H., Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 667–674.
36. Стадниковая А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземе Капоши). *Детские инфекции* 2016; 3: 42–45. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The role of genetic determinants and disorders in systemic and local immunity in the etiology and pathogenesis of Herpetic Eczema (Kaposi's Eczema). *Detskie infektsii* 2016; 3: 42–45. (in Russ)]
37. Donald Y., Leung M. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Research* 2013; 98: 153–157. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.02.010
38. Kim K., Kang J., Won Kim S., Sung M. Relationship Between the Presence of Eczema Herpeticum and the Significance of Clinical and Laboratory Tests in Korean Children With Atopic Dermatitis. *Iran J Pediatr* 2016; 26(4): e4683. DOI: 10.5812/ijp.4683

39. Broccardo C.J., Mahaffey S., Schwarz J., Wruck L., David G., Schlievert P.M. et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 186–193. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.033
40. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения экземы Капоши у детей. *Consilium Medicum (Педиатрия)* 2016; 1: 64–65. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The Case of Herpetic Eczema in a Child with Congenital Ichthyosis and Atopic Dermatitis. *Consilium Medicum (Pediatriya)* 2016; 1: 64–65. (in Russ)]
41. Hsu D. Y., Shinkai K., Silverberg J.I. Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol* 2018; 138(2): 265–272. DOI: 10.1016/j.jid.2017.08.039
42. Frisch S., Siegfried E.C. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr Dermatol* 2011; 28(1): 46–52. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01356.x
43. Beck L.A., Boguniewicz M., Hata T., Schneider L.C., Hanifin J., Gallo R. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(2): 260–269. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.020
44. Bin L., Kim B.E., Brauweiler A., Goleva E., Streib J., Ji Y. et al. Staphylococcus aureus alpha-toxin modulates skin host response to viral infection. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 683–691. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.019
45. Broccardo C.J., Mahaffey S., Schwarz J., Wruck L., David G., Schlievert P.M. et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1): 186–193. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.033
46. Bauer A., Lange N., Matteme U., Meurer M., Braeutigam M., Diepgen T.L. Efficacy of pimecrolimus 1% cream in the long term management of atopic hand dermatitis. A double-blind RCT. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(6): 426–433. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07832.x
47. Lubbe J., Pournaras C.C., Saurat J.H. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatol* 2000; 201(3): 249–251.
48. Wheeler C.Jr., Abele D.C. Eczema herpeticum, primary and recurrent. *Arch Dermatol* 1966; 93: 162–173.

Поступила 28.09.2018

Received on 2018.09.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.