

11. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей. Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2017: 279.

12. Климова Р.Р., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Куц А.А. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией. Педиатрия. 2014; 93 (1): 44–49.

13. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имя-

нитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 2 (62): 72–77.

14. Bressolette Bodin C, Nguyen TV, Illiaquer M, Besse B, Peltier C, Chevallier P, Imbert-Marcille BM. Quantification of two virul transcripts by real time PCR to investigate human herpesvirus type 6 active infection. J. Clin. Virol. 2014; 59 (2): 94–99.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-63-69
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-63-69>

О.Б. Тамразова^{1,2}, Т.А. Чеботарева³, А.С. Стадникова¹, А.В. Таганов²

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ЭКЗЕМА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: ПРОГНОЗ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

¹Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗМ, ²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ



Герпетическая экзема (ГЭ), являясь проявлением диссеминированной герпетической инфекции, главным образом, осложняет течение атопического дерматита (АтД). Это потенциально опасная для жизни детей инфекция, летальность от которой, по данным литературы, доходит до 9%. Ранняя диагностика ГЭ способствует снижению частоты неблагоприятных исходов и улучшению качества лечения данных пациентов. Цель исследования – улучшение тактики ведения детей с ГЭ на основе пациентоориентированного алгоритма мониторинга детей с АтД групп риска с учетом комплекса предикторов развития и тяжести течения заболевания. Материалы и методы исследования: в одноцентровое проспективное обсервационное исследование включены 150 детей с АтД в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Основную группу составили 113 детей с ГЭ, развившейся на фоне АтД, группу сравнения – 37 детей с АтД в периоде обострения, не сочетавшимся с ГЭ. ВПГ-инфекция подтверждена определением ДНК вируса в крови методом полимеразной цепной реакции. Диагноз АтД у детей верифицировали по критериям, предложенным J. Hanifin и G. Rajka. Степень тяжести АтД на момент осмотра оценивали по шкале SCORAD. Результаты: основными предикторами развития ГЭ у пациентов с АтД являются: возраст до 1 года (повышение относительного риска (ПОР) 2,86, 95% доверительный интервал (ДИ) –7,91/–0,68, $p<0,001$), осенне-зимний период года (ПОР 1,68, 95% ДИ –5,3/–0,15, $p=0,018$), наличие у ближайших родственников сочетания поллиноза и бронхиальной астмы (ПОР 2,56, 95% ДИ – 9,95/–0,16, $p<0,001$), среднетяжелая или тяжелая форма АтД (ПОР 0,91, 95% ДИ – 2,11/–0,17, $p<0,001$). К лабораторно-иммунологическим признакам риска развития ГЭ у детей с АтД относятся эозинофилия более $3 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p<0,001$); повышенный уровень ИЛ8 более чем в 2 раза от нормативной величины ($p<0,001$); прогноз тяжелого течения заболевания – повышение уровня общего IgE до 850 кЕ/л ($p<0,017$) и рост сывороточной концентрации ФНО α выше 2 пг/мл ($p<0,001$). Заключение: сочетание не менее 3 факторов риска позволяет отнести пациента с АтД к группе высокого риска по заболеванию ГЭ с рекомендациями по неспецифической профилактике, а именно: разобщение с больными манифестной ВПГ-инфекцией. При наличии у ребенка высокого риска неблагоприятного течения ГЭ необходима дифференцированная терапия с учетом возможного присоединения вторичной инфекции и обострением АтД после регресса ГЭ.

Контактная информация:

Тамразова Ольга Борисовна – д.м.н., проф.
кафедры дерматовенерологии Российского
университета дружбы народов
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 6
Tel.: (495) 434-53-00,
E-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Статья поступила 4.09.18,
принята к печати 13.12.18.

Contact Information:

Tamrazova Olga Borisovna – MD., prof. of
Dermatology and Venereology, Peoples' Friendship
University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow,
Miklukho-Maklaya str., 6
Tel.: (495) 434-53-00,
E-mail: anait_tamrazova@mail.ru
Received on Sep. 4, 2018,
submitted for publication on Dec. 13, 2018.

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

Цит.: О.Б. Тамразова, Т.А. Чеботарева, А.С. Стадникова, А.В. Таганов. Герпетическая экзема у детей с atopическим дерматитом: прогноз, клинико-иммунологическая диагностика и тактика ведения. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 63–69.

О.В. Tamrazova^{1,2}, Т.А. Chebotareva³, А.С. Stadnikova¹, А.В. Taganov²

HERPETIC ECZEMA IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS: PROGNOSIS, CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT TACTICS

¹Z.A. Bashlyaeva Children City Clinical Hospital; ²Peoples' Friendship University of Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Herpetic eczema (HE), being a manifestation of disseminated herpetic infection, mainly complicates the course of atopic dermatitis (AtD). This is a potentially life-threatening infection for children, the mortality of which, according to the literature, reaches 9%. Early diagnosis of HE helps to reduce the incidence of adverse outcomes and improve treatment quality for these patients. The goal is to improve the management tactics of children with herpetic eczema based on the patient-oriented algorithm for monitoring children with AtD risk groups, taking into account the predictors complex of disease development and severity. Material and methods: the single-center prospective observational study included 150 children aged from 4 months to 18 years with AtD. The main group consisted of 113 children with HE caused by AtD, the comparison group – 37 children with AtD in the exacerbation period not combined with HE. HSV infection is confirmed by determining the virus DNA in blood by the method of polymerase chain reaction. The diagnosis of AtD in children was verified according to the criteria proposed by J. Hanifin and G. Rajka. The severity of AtD at the time of inspection was assessed according to the SCORAD scale. Results: the main predictors of HE development in patients with AtD are: age up to 1 year (increase in relative risk (IRR) 2,86, 95% confidence interval (CI) 7,91/0,68, $p < 0,001$), autumn-winter period (IRR 1,68, 95% CI 5,3/0,15, $p = 0,018$), close relatives with combination of pollinosis and asthma (IRR 2,56, 95% CI – 9,95/–0,16, $p < 0,001$), moderate or severe form of AtD (IRR 0,91, 95% CI – 2,11/–0,17, $p < 0,001$). Laboratory immunological signs of HE developing risk in children with AtD include eosinophilia more than $3 \cdot 10^9/l$ ($p < 0,001$); an increased level of IL8 more than 2 times the norm value ($p < 0,001$); prediction of a severe course of the disease — an increase in total IgE level to 850 kE/l ($p < 0,017$) and an increase TNF α serum concentration above 2 pg/ml ($p < 0,001$). Conclusion: the combination of at least 3 risk factors allows to classify a patient with AtD as a high risk group for HE development with recommendations for nonspecific prophylaxis, namely: separation from patients with manifest HSV infection. If a child has a high risk of HE adverse course, differentiated therapy is necessary, considering the possible accession of a secondary infection and the exacerbation of AtD after HE regression.

Keywords: herpetic eczema, herpetic infection, atopic dermatitis, children.

Quote: О.В. Тамразова, Т.А. Чеботарева, А.С. Стадникова, А.В. Таганов. Герпетическая экзема у детей с atopическим дерматитом: прогноз, клинико-иммунологическая диагностика и тактика ведения. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 63–69.

Герпетическая экзема (ГЭ) представляет собой диссеминированную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса (ВПГ), осложняющую течение хронических дерматозов с эрозивно-язвенными поражениями кожи и развивающуюся на фоне нарушений иммунитета. В раннем детском возрасте в подавляющем большинстве случаев ГЭ развивается у пациентов с atopическим дерматитом (АтД) при контакте с больными манифестной герпетической инфекцией (первичная встреча с ВПГ). Распространенность АтД среди детей младшего возраста составляет около 20% [1], при этом распространенность ГЭ значительно ниже и состав-

ляет, по данным кросс-исследования, от 4,04 до 7,3 на 1 млн госпитализированных в США детей в год [2], что свидетельствует о комплексном проявлении фенотипа при сочетанном воздействии множества факторов (предикторов) риска [3]. Данная теоретическая предпосылка обусловила ряд зарубежных исследований, посвященных изучению отдельных предрасполагающих факторов ГЭ [2, 4–9]. Комплексного изучения факторов риска ГЭ не проводилось ни за рубежом, ни в России. Вместе с этим их оценка является неотъемлемым компонентом прогноза реализации и тяжести течения ГЭ, а стратификация предикторов может лечь в основу алгоритма

мониторинга пациентов с АтД и решить важную социальную и экономическую задачу здравоохранения, так как ГЭ является потенциально опасным для жизни заболеванием, особенно в раннем детском возрасте (рис. 1).

При тяжелом течении ГЭ могут наблюдаться серьезные осложнения, среди которых герпетический кератит (рис. 2), нередко заканчивающийся слепотой, и вирусемия, сопровождающаяся менингитом и энцефалитом, поражением внутренних органов, что может привести к летальному исходу [10].

Целью нашего исследования явилось улучшение тактики ведения детей с ГЭ на основе разработки пациентоориентированного алгоритма мониторинга детей с АтД групп риска с учетом выявленного комплекса предикторов развития и тяжести течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Обсервационное исследование проводилось на базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» (г. Москва). В исследование включены 150 детей в возрасте от 4 мес до 18 лет, в т.ч. 113 детей с ГЭ при АтД (основная группа – группа ГЭ/АтД) и 37 детей с АтД, не сочетающимся с ГЭ (группа сравнения – группа АтД) в период с 2012 г. по 2016 г. Ретроспективная часть исследования включала анализ историй болезней 65 пациентов с ГЭ, госпитализированных в 1-е инфекционное отделение в период с 2000 по 2011 гг. Проспективное исследование включало динамическое наблюдение за 48 пациентами с ГЭ, проходившими стационарное лечение в инфекционном отделении той же больницы в течение 7–9 дней. Критерии включения пациентов в основную группу: детский возраст, верифицированный диагноз АтД, клиничко-лабораторное подтверждение активной инфекции, вызванной ВПГ 1-го и 2-го типов, информированное согласие родителей (представителей) пациентов на участие в исследовании. Критерии невключения: первичный иммунодефицит, наличие сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения, отрицательные результаты лабораторных исследований на наличие инфекции, вызванной ВПГ. В группу сравнения были включены дети с АтД в периоде обострения заболевания.

Верификацию АтД проводили по критериям, предложенным J. Hanifin и G. Rajka [11]. Степень тяжести АтД на момент осмотра и в динамике наблюдения оценивали по международной системе SCORAD (англ. Severity scoring of atopic dermatitis) [12]. Диагностику ВПГ проводили молекулярно-генетическим методом (ПЦР) и методом иммуноферментного анализа (ИФА). Методом ПЦР определяли ДНК ВПГ в плазме крови с использованием коммерческих наборов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия). Выявление антител классов IgM и IgG к ВПГ в плазме крови осуществляли также с использованием коммерческих наборов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ».

Детей распределили на возрастные группы (по классификации К.М. Сергеевой [13]): груд-



Рис. 1. Герпетическая экзема у ребенка 7 месяцев, госпитализированного в отделение интенсивной терапии.



Рис. 2. Перiorбитальное расположение высыпаний у подростка с ГЭ.

ной возраст (6–12 месяцев), ранний (от 12 месяцев до 2 лет), дошкольный (от 2 до 5 лет), школьный (от 5 до 12 лет), подростковый возраст (от 12 до 18 лет).

Иммунологическое обследование включало: определение количества эозинофилов, уровня общего IgE и концентрации отдельных цитокинов в сыворотке крови. В клиническом анализе крови углубленно изучали абсолютное значение эозинофилов. IgE определяли методом ИФА. Определение сывороточной концентрации интерлейкинов (IL4, IL8, IL10), интерферонов (IFN α , IFN γ) и ФНО α (коммерческие наборы ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (г. Новосибирск, Россия)) проводили методом ИФА (ELISA).

Из эпидемиологически значимых факторов, способных повлиять на развитие ГЭ у детей с АтД, нами были рассмотрены: сезонность, наличие наследственной предрасположенности и спектр аллергических заболеваний у родственников, пусковой аллерген развития АтД у ребенка. Из анамнестических данных особого интереса заслуживали источник возможного заражения ВПГ, фаза инфекции (острая или реактивированная), характер вскармливания ребенка в течение первого года жизни. Клинические особенности АтД у детей с ГЭ оценивали по возрасту появления первых признаков заболевания, его продолжительности, тяжести течения АтД, способам его лечения. В число анализируемых клинических проявлений ГЭ вошли: форма ГЭ, локализация процесса, наличие рубцов, наличие обострения АтД, развитие осложне-

ний, тип лихорадки, длительность лихорадки, длительность заболевания.

Статистическая обработка проведена в «IBM SPSS Statistics Version 21» (IBM Inc., USA).

Качественные признаки представлены относительными частотами (в процентах по отношению к общему числу пациентов). При сравнении качественных признаков использован критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек 4-польной таблицы менее 5. При сравнении частоты сочетаний нескольких признаков в группах применяли медианный тест. Критической величиной уровня значимости считали $p=0,05$. Качественное суждение значимости критериев проведено с помощью 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки влияния факторов риска использованы следующие критерии: повышение относительного риска, отношение шансов события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах.

Результаты

Анализ возрастных особенностей пациентов с АтД показал: частота встречаемости ГЭ была в 2,7 раза выше в группе детей до 1 года (52,2% в группе ГЭ/АтД против 13,5% в группе АтД, $p<0,001$) и составляла больше половины всех случаев детей с ГЭ; ПОР 2,86%, 95% ДИ $-7,91/-0,68$ и ОШ 6,99% 95% ДИ 2,54/19,28. В других возрастных подгруппах статистической разницы зарегистрировано не было. Гендерных различий в сравниваемых группах также не установлено – мальчиков было 61,5 и 59,3% соответственно ($p>0,05$). Это отличает результаты нашего исследования от проведенных за рубежом, где соотношение девочек и мальчиков среди заболевших составляет 1:1,5 [4–6]. У большинства детей с ГЭ (87%) АтД манифестировал на первом году жизни, чаще в первые 3 месяца (49%).

Первичная ВПГ-инфекция диагностирована у 83 (73%) пациентов с ГЭ – были определены антитела первичного иммунного ответа класса IgM. У 30 (29%) пациентов выявлялись антитела класса IgG, в т.ч. у 5 пациентов младше года, что при положительном по ВПГ-инфекции анамнезе матери могло свидетельствовать о трансплацентарном генезе антител. У всех детей основной группы вне зависимости от анамнеза по ВПГ-инфекции обнаружена ДНК вируса в плазме крови. Дети основной группы ГЭ/АтД в 100% случаев контактировали с людьми, имеющими клинические проявления простого герпеса, при этом тесный контакт имел большее значение: с ближайшими родственниками (мать, отец) чаще (66,4%), чем с родственниками второй–третьей линии родства или другими людьми, включая друзей семьи (16,4%, $p<0,001$). Этот признак рассматривался нами как причинный фактор.

Было выявлено, что у детей с АтД в 3,5 раза чаще развивается ГЭ при наличии у ближайших родственников сочетания полиноза и бронхиальной астмы (28 против 8% соответственно, $p<0,001$); ПОР 2,56%, 95% ДИ $-9,95/-0,16$ и ОШ 4,59%, 95% ДИ 1,32/16,05.

ГЭ на фоне АтД развивалась значительно

чаще в весенне-летний период года (63,7%), однако госпитализированных в осенне-зимний сезон в группе ГЭ/АтД было больше, чем в группе АтД (36,3 против 13,5% соответственно, $p=0,01$); ПОР 1,68%, 95% ДИ $-5,3/-0,15$ и ОШ 3,64%, 95% ДИ 1,32/10,1.

При анализе клинических особенностей течения АтД статистически значимые различия между сравниваемыми группами были отмечены по признаку тяжести течения АтД. ГЭ развивалась только на фоне АтД среднетяжелого и тяжелого течения (в группе сравнения частота легкой формы АтД составила 21,6%), при этом тяжелое течение АтД в группе ГЭ/АтД регистрировалось значительно чаще (61,9 против 32,5% соответственно, $p=0,002$); ПОР 0,91%, 95% ДИ $-2,11/-0,17$ и ОШ 3,39%, 95% ДИ 1,55/7,45.

По другим отдельным признакам, включая характер вскармливания на первом году жизни, провоцирующий фактор начала АтД, проводимое ранее лечение АтД, статистических отличий между группами ГЭ/АтД и АтД не обнаружено.

Сравниваемые группы различались частотой сочетаний нескольких выявленных факторов: ВПГ-инфекция в ближайшем окружении ребенка, возраст до 1 года, наличие у родителей сочетания полиноза и бронхиальной астмы (БА), осенне-зимний сезон года, среднетяжелая/тяжелая форма АтД. Как видно из табл. 1, при сочетании 3–4 факторов у детей основной группы можно достоверно констатировать риск ГЭ ($p<0,001$).

Оценка прогностической значимости факторов риска в развитии ГЭ у детей с АтД (табл. 2) показала, что в группе ГЭ/АтД среди детей грудного возраста ($n=59$) преобладала среднетяжелая форма АтД (69,5%), наличие сочетания БА и полиноза у родителей и госпитализация в весенне-летний сезон (64,4%).

Проведен анализ формы и клинических проявлений ГЭ у детей из группы риска (3–4 балла по предложенной нами шкале) и у остальных детей (0–2 балла). У всех детей группы риска была зарегистрирована первичная форма ГЭ ($p=0,043$), которая характеризовалась развитием стафилодермий (84% против 58% соответственно, $p=0,031$), пиретическим уровнем лихорадки (88% против 64% соответственно, $p=0,002$) с длительностью 5–7 дней (94% против 68,7% соответственно, $p=0,001$), общей длительностью заболевания 7–9 дней (90% против 65,6% соответственно, $p=0,001$) и абсолютной частотой обострения АтД после регресса основных клинических симптомов ГЭ ($p=0,003$). Эти результаты согласуются с современными данными о развитии гиперергического иммунного ответа при ГЭ, сопровождаемого повышением концентрации вторичных пирогенов (цитокинов) и характерными ему выраженной тяжести клиническими признаками [4].

Нами установлены достоверные лабораторные критерии риска ГЭ: абсолютное содержание эозинофилов в сыворотке крови ($p<0,001$) и сывороточная концентрация ИЛ8 ($p<0,001$).

Количество наблюдений с сочетанием факторов риска в группах исследования

Балл оценки риска	Количество пациентов, абс. (%)		p
	ГЭ/АтД (n=150)	АтД (n=37)	
Нет	–	6 (16,2)	<0,001
1 фактор	–	11 (29,7)	
2 фактора	34 (30,1)	8 (21,6)	
3 фактора	58 (51,3)	12 (32,5)	
4 фактора	21 (18,6)	–	

Таблица 2

Критерии прогностической значимости факторов риска ГЭ у детей с АтД

Критерии эффективности	ГЭ/АтД n=113 абс. (%)	АтД n=37 абс. (%)	ГЭ/АтД против АтД		p
			повышение относительного риска (95% ДИ)	отношение шансов (95% ДИ)	
Возраст до года	59 (52,2)	5 (13,5)	2,86 (–7,91/–0,68)	6,99 (2,54/19,28)	<0,001
Контакт с больным ВПГ-инфекцией	113 (100)	13 (35,1)	1,85 (–3,41/–0,84)	–	<0,001
Сочетание поллиноза и БА у родителей	32 (28,3)	3 (8,1)	2,56 (–9,95/–0,16)	4,59 (1,32/16,05)	<0,001
Осенне-зимний сезон	41 (36,3)	5 (13,5)	1,68 (–5,3/–0,15)	3,64 (1,32/10,1)	0,010
Тяжелая форма АтД	70 (61,9)	12 (32,5)	0,91 (–2,11/–0,17)	3,39 (1,55/7,45)	0,002
Сочетание 3–4 факторов	79 (69,9)	12 (32,5)	1,16 (–2,49/–0,33)	4,84 (2,18/10,76)	<0,001
Сочетание тяжелой формы АтД и осенне-зимнего сезона у детей старше года	33 (61,0)	3 (9,4)	5,52 (–18,58/1,18)	15,19 (4,11/56,36)	<0,001

Критериями прогноза тяжести достоверно являются концентрация IgE ($p < 0,017$) и ФНО α ($p < 0,001$) в плазме. Для подтверждения прогностической точности показателей было выполнено построение ROC-кривых с расчетом AUROC. У больных АтД при числе эозинофилов выше $3 \cdot 10^9$ /л можно предполагать развитие ГЭ при очень высокой прогностической значимости теста (AUROC=0,964). Высокую прогностическую значимость в отношении риска ГЭ имеет также 2-кратное повышение уровня ИЛ8 (AUROC=0,782). Построение 95% ДИ показало, что при значениях уровня общего IgE, превышающего нормативные величины более чем в 1–14 раз (min–max) от 60 до 850 кЕ/л, можно прогнозировать тяжелую форму ГЭ (AUROC=0,782). На рис. 3 представлена значимость лабораторного критерия ФНО α для прогноза тяжести ГЭ при концентрации выше 2 пг/мл, AUROC=0,8.

На основе установленных лабораторных показателей прогноза риска и тяжести ГЭ нами разработаны количественные интегральные критерии (на основе регрессионного анализа), которые позволят практическому врачу (педиатру, дерматологу, аллергологу, инфекционисту) максимально объективизировать тактику ведения пациентов группы риска:

- «индекс прогноза ГЭ» (ИПГЭ): $\text{ИПГЭ} = 1,673 + 0,419 \cdot \text{Эоз} + 0,326 \cdot \text{ИЛ8}$ (формула 1, AUROC=0,964), где Эоз – количество эозинофилов в сыво-

ротке крови, ИЛ8 – уровень ИЛ8 в пг/мл сыворотки крови;

- «индекс тяжести ГЭ» (ИТГЭ): $\text{ИТГЭ} = 2,357 + 0,391 \cdot \text{IgE} + 0,051 \cdot \text{ФНО}\alpha$ (формула 2), где IgE – уровень IgE в сыворотке крови в кЕ/л, ФНО α – уровень ФНО α в сыворотке крови в пг/мл.

При построении 95% ДИ было выявлено, что значения индекса ИТГЭ ниже 400 встречаются только в группе риска тяжелой формы ГЭ, прогностическая значимость теста близка к абсолютной и позволяет прогнозировать неблагоприятное течение ГЭ в соответствии с уточненными нами клиническими критериями.

Лечение пациентов с ГЭ было комплексным с учетом общего состояния больного, распространенности, характера и стадий высыпаний, их локализации, сопутствующих заболеваний и осложнений. Этиотропная противогерпетическая терапия больным назначалась с первого дня поступления в стационар. Лечение проводили ациклическими нуклеозидами (ацикловиром, валацикловиром и др.). Детям младшего возраста с ГЭ вводили ацикловир внутривенно в дозе 5 мг/кг веса каждые 8 ч в течение 5–8 дней, при ослабленном иммунитете дозы увеличивали до 10 мг/кг веса в сутки. Назначение ацикловира внутрь взрослым и детям старше 12 лет производили из расчета 5 мг/кг массы тела каждые 8 ч. Одновременно для уменьшения зуда и беспо-

койства у больных (особенно в период стихания герпетических высыпаний) назначали антигистаминные препараты (супрастин, тавегил, диазолин), а также глюконат кальция в возрастных дозировках. Для предупреждения опасных бактериальных осложнений были рекомендованы антибактериальные препараты широкого спектра действия (аминопенициллины, цефалоспорины 2-го и 3-го поколения) курсом 7–10 дней в возрастных дозировках. В комплексной терапии ГЭ также назначались иммуномодулирующие препараты, такой как рекомбинантный интерферон альфа-2b 150 000 МЕ. Наружное лечение ГЭ определялось стадией процесса. В начальной стадии процесса не вскрывшиеся пузырьки и пустулы тушировали 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого 2–3 раза в день. В лечение ГЭ у детей наружно применяли 5% мазь или крем Ацикловир, эпиген-спрей, мазь Виферон и др. Также для предотвращения вторичного инфицирования пациенты использовали антибактериальные кремы.

Обсуждение

Отсутствие исследований с комплексным подходом к изучению факторов риска развития ГЭ и выделению особенностей течения заболевания послужило предпосылкой для проведения данного исследования. Установленная клиническая, эпидемиологическая и лабораторно-иммунологическая характеристика ГЭ в сочетании с АтД у детей позволила выделить комплекс предикторов риска, дополняя и обобщая результаты предыдущих исследований.

Были установлены возрастные особенности частоты ГЭ у детей с АтД: преобладание детей грудного возраста, тогда, как по данным Национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования, в России в возрастной структуре АтД дети младше 2 лет не являются доминирующими, составляя 9,2% [14]. Исходя из этого можно полагать, что дети младше года, страдающие АтД, более подвержены ГЭ, чем дети старших возрастных групп. Вероятно, морфофункциональные особенности детей грудного возраста в сочетании с функциональными и структурными нарушениями кожного покрова при АтД способствуют более легкому проникновению ВПГ в кожу и связыванию с клеточными рецепторами. Следует отметить, что ГЭ развивалась только у детей старше 5 месяцев жизни. Данные нашего исследования о возрастной характеристике пациентов с ГЭ согласуются со сведениями об угасании материнского иммунитета к 4–6 месяцам и в дальнейшем увеличении вероятности первичной ВПГ-инфекции в раннем детском возрасте [15].

Настоящей работой, как и в исследовании D.Y. Hsu и соавт. [2], подтверждено влияние тяжести течения АтД на развитие ГЭ. Доминирование тяжелого течения АтД среди пациентов с ГЭ позволяет считать этот фактор пре-

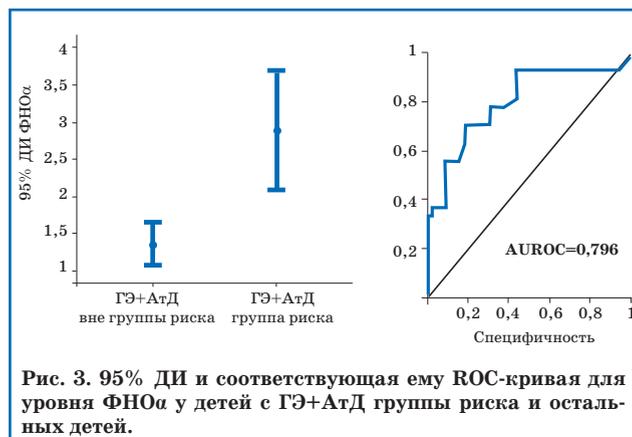


Рис. 3. 95% ДИ и соответствующая ему ROC-кривая для уровня IgG у детей с ГЭ+АтД группы риска и остальных детей.

диктором риска развития данного заболевания. Обращает внимание, что у детей старше года тяжелое течение АтД в развитии ГЭ имело большее прогностическое значение, чем у пациентов грудного возраста. Сочетание не менее 3–4 факторов, в т.ч. тяжелого течения и осенне-зимней сезонности – важный прогностический признак у детей старшей возрастной группы. Герпетическая инфекция не характеризуется сезонностью [16], вместе с тем определенное влияние могли оказать предшествующие вирусные респираторные инфекции и последующие транзитные иммунные нарушения как у членов семьи, так и у детей раннего и дошкольного возраста, что могло послужить триггером ВПГ-инфекции и обусловить установленную в нашем исследовании осенне-зимнюю сезонность ГЭ.

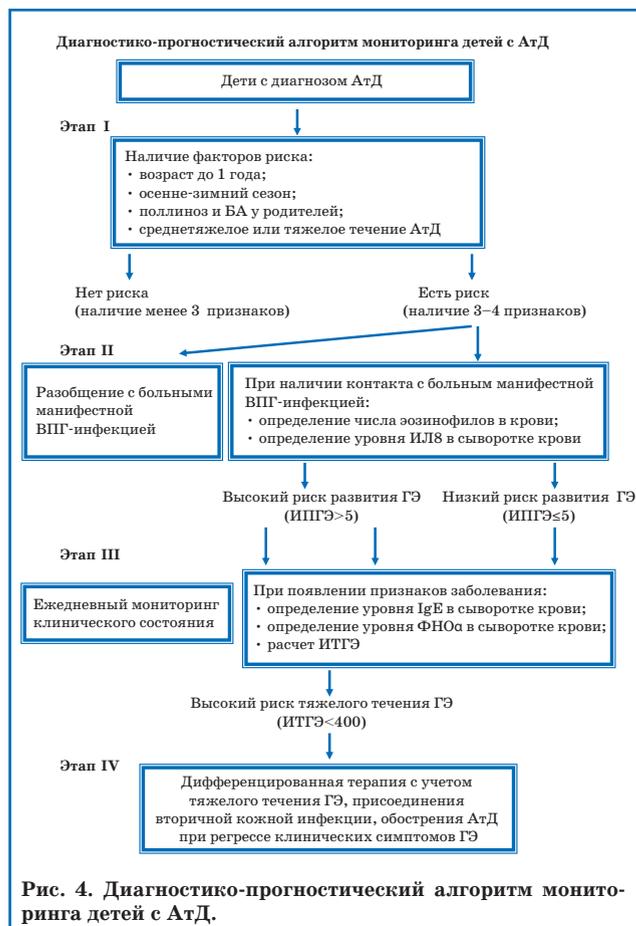
В нашем исследовании у детей с АтД ГЭ регистрировалась чаще при наличии у ближайших родственников сочетания поллиноза и БА. Это коррелирует с данными более ранних исследований, в которых показано, что наличие такого фактора, как отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям, играет важную роль в возникновении АтД и его более тяжелом течении [1, 7].

В настоящей работе, как и в исследовании K. Kim и соавт. [5], у пациентов с ГЭ выявлены эозинофилия и повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови, которые также коррелировали со степенью тяжести АтД [5]. Авторами изучены иммунопатогенетические механизмы развития ГЭ у пациентов с АтД, выражающиеся в преобладании Th2-типа иммунного ответа [7], однако исследователями не был проведен анализ патогенетической значимости показателей системного гуморального иммунитета (IL4 , IL8 , IL10 , IgG , $\text{IFN}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$) при различных вариантах и формах тяжести ГЭ.

Полученные в нашем исследовании данные легли в основу разработанного алгоритма мониторинга детей с АтД (рис. 4).

Выводы

1. У детей с АтД к предикторам риска развития ГЭ относятся: возраст до 1 года, осенне-зимний период года, среднетяжелая или тяже-



лая форма АтД, наличие у родителей сочетания поллиноза и БА.

2. Сочетание вышеперечисленных признаков обосновывает необходимость выделения детей с высоким риском по заболеванию в диспансерную группу наблюдения (дети с АтД группы риска по

ГЭ) с рекомендациями первичной профилактики ГЭ, разобщение с больными манифестной ВПГ-инфекцией.

3. Контакт пациента с АтД из группы риска с людьми, имеющими клинические проявления ВПГ-инфекции, – специфичный фактор риска развития ГЭ. Данным пациентам для расчета ИПГЭ целесообразно проводить исследования общего анализа крови и цитокинового профиля (абсолютного содержания эозинофилов и сывороточной концентрации ИЛ8).

4. При наличии у ребенка с АтД высокого риска развития ГЭ (ИПГЭ > 5) необходим ежедневный мониторинг за клиническим состоянием больного. При развитии заболевания для расчета ИТГЭ целесообразно проводить исследование отдельных показателей гуморального иммунитета и цитокинового профиля (сывороточной концентрации общего IgE и ФНОα).

5. При наличии у ребенка с ГЭ высокого риска неблагоприятного течения заболевания (ИТГЭ < 400) рекомендована терапия, дифференцированная с учетом тяжести течения ГЭ, развития стафилодермий и обострения АтД при регрессе основных клинических симптомов ГЭ.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Финансирование: работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Tamrazova O.V. 0000-0003-3261-6718
Chebotareva T.A. 0000-0002-6607-3793
Stadnikova A.S. 0000-0003-3420-4442
Taganov A.V. 0000-0001-5056-374X

Литература

- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl.* 2016; 387 (10023): 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JI. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138 (2): 265–272. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.039.
- Benedetto A, Agnihotri R, Bankova L, Beck L. Atopic Dermatitis: A Disease Caused by Innate Immune Defects? *Journal of Investigative Dermatology.* 2009; 129: 14–30. doi: 10.1038/jid.2008.259.
- Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral. Res.* 2013; 98 (2): 153–157.
- 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.
- Pérez-López I, Blasco-Morente G, Martínez-López A, Tercedor-Sánchez J. Kaposi Varicelliform Eruption: A Dermatologic Complication. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108 (1): 68. doi: 10.1016/j.ad.2015.09.024.
- Moran PJ, Geoghegan P, Sexton DJ, O'Regan A. A skin rash to remember. *BMJ.* 2012; 8: 345. doi: 10.1136/bmj.e6625.
- Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin. Immunol.* 2008; 126: 332–337.
- Traidl S, Kienlin P, Begemann G, Jing L, Koelle DM, Werfel T, Roesner LM. Patients with atopic dermatitis and history of eczema herpeticum elicit herpes simplex virus-specific type 2 immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (3): 1144–1147. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.048.
- Okamoto M, Takahagi S, Tanaka A, Ogawa A, Nobuki H, Hide M. A case of Kaposi varicelliform eruption progressing to herpes simplex virus hepatitis in an immunocompetent patient. *Clin. Exp. Dermatol.* 2018; 43 (5): 636–638. doi: 10.1111/ced.13405.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh).* 1980; 92: 44–47.
- Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993; 186 (1): 23–31. doi: 10.1159/000247298.
- Сергеева КМ. Педиатрия: учебник. СПб.: Питер, 2007; 544.
- Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А., Петровский Ф.И., Бычкова С.В., Голосова Т.Г., Казакевич Н.В., Коростовцев Д.С., Липина В.Р., Сидоренко И.В., Смирнов Н.А., Черняк Б.А., Деева Е.В. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей. *Аллергология.* 2006; (1): 3–9.
- Koelle DM, Norberg P, Fitzgibbon MP, Russell RM, Greninger AL, Huang ML, Stensland L, Jing L, Magaret AS, Diem K, Selke S, Xie H, Celum C, Lingappa JR, Jerome KR, Wald A, Johnston C. Worldwide circulation of HSV-2 × HSV-1 recombinant strains. *Sci Rep.* 2017; 7: 44084. doi: 10.1038/srep44084.
- Инфекционные болезни: национальное руководство. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 1056.