

## Обзор

# Герпетические инфекции и аллергические заболевания у детей

А.В. Максимова<sup>✉1</sup>, Ю.С. Смолкин<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

✉a.maksimova@adair.ru

**Аннотация**

Ежегодно частота встречаемости аллергической патологии существенно возрастает. Герпетическая же инфекция является постоянным спутником человека. Учитывая высокий процент инфицированности герпес-вирусами, а также их практически пожизненную персистенцию у пациентов, вопросы ассоциации герпес-инфекций и аллергических заболеваний являются особенно актуальными. Наиболее часто герпес-инфекции осложняют течение atopического дерматита у детей, приводя к развитию как острой, так и рецидивирующей герпетической экземы. Ветряная оспа у детей с atopическим дерматитом протекает тяжелее, зачастую осложняясь присоединением вторичной бактериальной инфекции. Доказано, что герпес-инфекции усугубляют течение бронхиальной астмы, а также могут выступать триггером развития острой и хронической крапивницы. С точки зрения лечения atopических заболеваний, ассоциированных с герпес-инфекциями, при планировании терапии помимо стандартного лечения необходимо проводить патогенетическую противовирусную терапию.

**Ключевые слова:** герпес, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, бронхиальная астма, atopический дерматит, крапивница.**Для цитирования:** Максимова А.В., Смолкин Ю.С. Герпетические инфекции и аллергические заболевания у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020; 4: 44–51. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200542

## Review

## Herpes infections and allergic diseases in children

Anna V. Maximova<sup>✉1</sup>, Yury S. Smolkin<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Scientific and Clinical Advisory Center of Allergy and Immunology, Moscow, Russia;<sup>2</sup>State Research Center "Institute of Immunology", Moscow, Russia

✉a.maksimova@adair.ru

**Abstract**

The frequency of allergic pathology increases significantly every year. Herpetic infection is a constant companion of a person. Given the high percentage of herpes viruses infected, as well as their almost lifelong persistence in patients, the Association of herpes infections and allergic diseases is particularly relevant. Most often, herpes infections complicate the course of atop dermatitis in children, often leading to the development of both acute and recurrent herpetic eczema. Chickenpox in children with atop dermatitis is more severe, often complicated by the addition of a secondary bacterial infection. It is proved that herpes infections worsen the course of bronchial asthma, and can also trigger the development of acute and chronic urticaria. From the point of view of treatment of atop diseases associated with herpes infections, in addition to standard treatment, it is necessary to conduct pathogenetic antiviral therapy when planning therapy.

**Key words:** herpes, herpes simplex virus, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, bronchial asthma, atop dermatitis, urticaria.**For citation:** Maximova A.V., Smolkin Yu.S. Herpes infections and allergic diseases in children. Child with transplanted kidney – difficult patient: peculiarities of medical observation, interaction with family. Pediatrics. Consilium Medicum. 2020; 4: 44–51. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200542

Герпетическая инфекция (ГИ) является постоянным спутником человека в условиях современной цивилизации, говорить о ее распространенности совершенно излишне. Частота обсемененности разными типами герпес-вирусов в человеческой популяции достигает примерно 67% [1]. Аллергические заболевания также стали серьезной медицинской и социальной проблемой второй половины XX в., и тенденции к увеличению частоты их проявлений у детей и взрослых продолжается и в XXI в., так что эту закономерность уже обозначают как эпидемию XX и XXI в. Неудивительно, что ГИ очень часто сочетается с аллергическими заболеваниями, что, по-видимому, не может не влиять как на течение ГИ, так и на особенности манифестации таких аллергических заболеваний, как аллергический ринит, atopическая бронхиальная астма (БА), аллергическая крапивница. В клинической практике все чаще встречается сочетание проявлений аллергии и инфекционных заболеваний, что представляет собой сложный процесс взаимовлияний и взаимодействий, в основе чего лежит общность гуморальных и клеточных механизмов иммунного ответа [2]. По данным статистики процент инфицированности хроническими вирусными инфекциями, а также их персистенции у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, значительно выше, чем в основной когорте детей, не имеющих признаков аллергических заболеваний [3, 4]. Семейство герпес-вирусов насчиты-

вает несколько «инфектантов», а клинические проявления заражения ими настолько разнообразны, что проведение дифференциальной диагностики нередко становится серьезной проблемой для клиницистов.

ГИ может проявляться остро и протекать длительно, периодически обостряясь, выступать не только в качестве триггеров дебюта аллергического заболевания, но и обуславливать затяжной, осложненный характер его течения. В настоящее время известно 8 видов герпес-вирусов человека, разделенных на 3 группы: α-герпес-вирусы – вирусы простого герпеса 1 и 2-го типа (ВПГ-1, ВПГ-2), вирус ветряной оспы (varicella-zoster), β-герпес-вирусы: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), 7-го типа (ВГЧ-7) и γ-герпес-вирусы: Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ВГЧ-8 [5–7]. Отличительной особенностью герпес-вирусов является их пожизненная персистенция в организме человека после инфицирования, что накладывает отпечаток на течение и прогноз аллергических заболеваний [7]. В обоснование этого утверждения можно привести несколько исследований, показавших, что при первичном инфицировании ВЭБ инфицированные клетки хозяина стимулируют синтез определенного белка, который по своей структуре очень напоминает человеческий интерлейкин (ИЛ)-10, обладающий супрессирующим действием на продукцию провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует повышению выживаемости вируса в организме инфици-

цированного индивидуума [8, 9]. Дисбаланс между Th1- и Th2-подобными лимфоцитами у лиц, страдающих atopическими заболеваниями, определяет сдвиг в сторону преобладания Th2-иммунного ответа, который сопровождается продукцией соответствующих провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-10. В то же время при развитии ГИ у атопика, инфицированного, в частности, ВЭБ-инфекцией, происходит выработка значительного количества фактора, ингибирующего продукцию провоспалительных цитокинов. Таким образом, становится очевидно, что развитие ГИ у аллергиков сопряжено с более высоким риском тяжелого течения основного заболевания как за счет усиления воспалительной реакции, так и за счет возможного развития связанных с вирусной инфекцией осложнений [10–12].

С другой стороны, в патогенезе самого аллергического заболевания важное место занимает вторичная иммуносупрессия, в частности, связанная с эффектом негативной активации апоптоза, что ассоциировано с повышенным уровнем растворимой формы мембранной молекулы CD95, в результате чего формируются дефекты механизмов апоптоза [13]. Одной из важнейших функций апоптоза является контроль за внутренней средой клетки. При возникновении в клетке нарушений, в том числе и при проникновении в клетку вируса, клетка подвергается самоуничтожению. Дисбаланс в системе апоптоза является одной из основных причин слабого иммунного ответа на вирусную инфекцию у аллергиков и, как следствие, ее длительной персистенции в организме [14].

Можно выделить несколько вариантов сочетания инфекционных и аллергических заболеваний. Во-первых, сами инфекционные агенты могут выступать в качестве причинно-значимого аллергена или неспецифического триггера аллергического заболевания. Примером могут служить формирование определенных видов бронхоспастических реакций на фоне или после перенесенной инфекции респираторно-синциального вируса, а также вторичная крапивница как следствие разных вирусных инфекций [15]. Возможно и обратное действие – влияние аллергии на инфекционный процесс. Так, в недавних исследованиях было продемонстрировано, что в отношении простого герпеса 1-го типа обострения ГИ достоверно чаще возникают у пациентов с аллергическими болезнями и коррелируют с высоким уровнем общего иммуноглобулина (IgE) и ИЛ-4 [16].

Первые контакты с герпес-вирусами, так же как и первая манифестация аллергии, чаще всего приходятся на первые годы жизни ребенка, в связи с чем особый интерес представляет влияние ГИ на течение и прогноз atopических заболеваний, и рассмотрение взаимосвязи ГИ и аллергических заболеваний целесообразно в той онтологической последовательности, которая характерна для стадийности дебютов аллергических нозологий так называемого «атопического марша»: atopический дерматит (АтД) – аллергический ринит – БА.

### Атопический дерматит и герпес-инфекция у детей

Одно из самых распространенных заболеваний, в генезе которого в большинстве случаев присутствует специфическая сенсибилизация к определенным релевантным аллергенам, – АтД, доля которого 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 АтД как болезнь преимущественно раннего детского возраста [17, 18]. Отличительной особенностью течения АтД является частое сочетание экземы с вторичной инфекцией разного генеза: бактериальной, грибковой или вирусной природы [19]. По данным клинических наблюдений и публикациям

как отечественных, так и зарубежных исследователей наиболее тяжелое обострение АтД наблюдается именно в случае присоединения вторичной инфекции, обусловленной именно герпес-вирусами, чему способствуют особенности кожного барьера, но и измененные характеристики врожденного и адаптивного иммунитета [19]. В основе поврежденного кожного барьера лежит мутация гена белка филагрина (FLG-мутация) [20], что приводит к снижению экспрессии данного белка в коже и, как следствие, к повышенной трансдермальной потере влаги [21]. Вышеописанные особенности повышают риск раннего дебюта АтД и присоединения вторичной инфекции [22]. Еще одной особенностью кожного барьера при АтД, которая повышает риск присоединения вторичной инфекции, является снижение так называемых белков плотных соединений (tight junction protein – TJ). В коже они играют роль «ворот» и отвечают за избирательную проницаемость эпидермиса, контролируя межклеточный поток гормонов, цитокинов, электролитов [19], и необходимы для клеточной дифференциации и кератинизации эпидермальных клеток [21]. На сегодняшний день хорошо известно, что снижение концентрации TJ является дополнительным фактором, способствующим присоединению именно вирусной ГИ [21, 23].

Особенности врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с АтД также определяют высокий риск вирусного инфицирования [19].

Преобладание Th2-иммунного ответа индуцирует продукцию IgE и сопровождается снижением уровня интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) в коже пациентов, что, в свою очередь, приводит к снижению противовирусной защиты кожи и длительной персистенции вирусной инфекции [11, 19]. Кроме того, предрасположенность к вирусным осложнениям при АтД может быть вызвана нарушением функции плазмодитоидных дендритных клеток в коже за счет снижения продукции противовирусных ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ . Как следствие, это приводит к более частому присоединению вирусной инфекции у пациентов именно при atopических заболеваниях кожи [24, 25].

Ключевым же аспектом нарушения противовирусной защиты кожи при АтД является снижение продукции клетками кожи антимикробных пептидов (дефензины) [26, 27]. Противовирусная активность дефензинов обусловлена ингибированием проникновения вируса в клетку путем блокирования синтеза вирусных рецепторов, нарушения синтеза нуклеиновых кислот и активации захвата вирусов клетками иммунной системы [28]. Согласно научным исследованиям, антимикробные пептиды особенно активны по отношению к ВПГ-1 и ВПГ-2 [29].

Таким образом, учитывая особенности эпидермального барьера и иммунного реагирования при АтД, легко объяснить развитие тяжелых и рецидивирующих герпес-вирусных инфекций (в том числе герпетической экземы – ГЭ), которые могут быть вызваны как первичной инфекцией вируса, так и его реактивацией [30].

### Клинические формы сочетания atopического дерматита с инфекцией, вызванной вирусами герпеса

#### Простой герпес у пациентов с atopическим дерматитом

Наиболее тяжелое течение АтД наблюдается в случае присоединения инфекции, вызванной ВПГ-1 или ВПГ-2. Данное осложнение течения АтД чаще встречается в детском и подростковом возрастных периодах. Клинически такое сочетание может протекать в разных формах. ВПГ-1, ВПГ-2 являются одними из самых распространенных инфекционных агентов у человека, так как серопозитивность среди населения к данным вирусам очень высока и, по некоторым оценкам, среди взрослого населения составляет для 1-го типа – 80–90%, а для 2-го – около 12–30% [31]. После первич-

ного инфицирования кожи или слизистых оболочек ВПГ 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. Триггерными факторами реактивации вируса могут стать стресс, механическое повреждение, ультрафиолетовое облучение, вторичная иммуносупрессия. Зачастую первичная инфекция протекает у детей бессимптомно или с развитием афтозного стоматита, гингивита, однако наличие ряда предрасполагающих факторов со стороны несовершенного кожного барьера у детей с АтД может служить прогностически неблагоприятным признаком в отношении тропности ВПГ-1, ВПГ-2 к коже.

Сочетание простого герпеса и АтД в клинической практике – достаточно распространенное явление и, к счастью, зачастую протекает легко, незначительно усложняя течение основного заболевания. При легком варианте течения герпетические высыпания носят ограниченный характер и чаще всего локализируются в одной анатомической зоне. Везикулы могут располагаться как на экзематозных высыпаниях, так и на визуально здоровой коже. Простой герпес может наблюдаться у пациентов на фоне разных стадий АтД: обострения, подострого или хронического течения, а также в стадии неполной ремиссии. В подавляющем большинстве случаев указанный вариант наблюдается при рецидиве инфекции простого герпеса. Лихорадка нетипична, однако возможно увеличение регионарных лимфатических узлов. Длительность рецидива вирусной инфекции составляет от 6 до 8 дней. Наличие вирусного поражения принципиально может не менять течения АтД. При таком клиническом варианте АтД и ГИ развиваются параллельно, не усложняя течение друг друга. В подобных случаях проявления простого герпеса следует рассматривать не как вторичную инфекцию, развившуюся на фоне дерматита, а как самостоятельное инфекционное заболевание, рецидив которого наступает вследствие воздействия собственных триггерных факторов, независимо от течения дерматита [19].

### Герпетическая экзема (экзема Капоши)

ГЭ является крайне тяжелой формой сочетанного течения инфекции простого герпеса и АтД и представляет собой диссеминированную инфекцию ВПГ, которая усложняет течение хронического дерматита с эрозивно-язвенными поражениями кожи. Наиболее частой причиной ГЭ является ВПГ-1 [32, 33].

Факторы, предрасполагающие к формированию ГЭ у пациентов с АтД, продолжают изучаться [34]. По данным литературы, наиболее значимыми из них являются ранний детский возраст (до 3 лет) [35], мужской пол [36], более раннее начало АтД и его тяжелое течение [37], повышение уровня IgE в сыворотке крови и эозинофилия [38], а также сенсibilизация к широкой гамме как респираторных, так и пищевых аллергенов [39], присоединение вторичной бактериальной или грибковой инфекции [40, 41], длительное лечение топическими ингибиторами кальциневрина [42, 43] и снижение сывороточного уровня витамина D [35].

Клинически ГЭ может протекать в двух формах – в виде первичной и рецидивирующей инфекции.

Первичную инфекцию характеризуют внезапное острое начало с подъемом температуры тела до 39–40°C и обильная везикулезная или папуло-везикулезная сыпь с преимущественным преобладанием высыпания в местах проявления АтД [44]. В основном высыпания локализируются в верхней части туловища, часто носят сгруппированный характер, но могут поражаться и слизистые оболочки с развитием стоматитов [37]. Высыпные элементы достаточно быстро превращаются в пустулы с характерным центральным пупкообразным западением [44]. В процессе инволюции высыпания не редко могут вторично инфицироваться бактериальной фло-

рой, что существенно усложняет процесс лечения и затягивает период выздоровления [19].

Субъективно высыпания сопровождаются выраженным зудом кожи, жжением, болезненностью. Нередко развивается генерализованная лимфаденопатия [45].

Рецидивирующая ГЭ характеризуется повторными эпизодами диссеминированной вирусной инфекции, возникающими при обострении дерматита. Зачастую повторные эпизоды ГЭ протекают менее агрессивно. Нехарактерно проявление высокой лихорадки, а инволюция высыпных элементов происходит гораздо быстрее с менее выраженными рубцовыми изменениями после. Высыпные элементы незначительны, расположены повторные эпизоды ГЭ протекают менее агрессивно. Нехарактерно проявление высокой лихорадки, а инволюция высыпных элементов происходит гораздо быстрее с менее выраженными рубцовыми изменениями после. Высыпные элементы незначительны, расположены беспорядочно. Воспалительная же реакция в очагах поражения проявляется в меньшей степени. Чаще всего реципирующий характер ГЭ возникает у пациентов с тяжелым АтД, для которого характерны выраженная воспалительная реакция и ксероз кожи. В отличие от острого процесса рецидивирующая форма инфекции более характерна для старших возрастных групп и встречается чаще у детей старшего возраста, подростков и взрослых [42].

### Вирус varicella-zoster и атопический дерматит

В целом вирусные инфекции кожи протекают гораздо тяжелее у детей с АтД. Общая продолжительность заболевания, а также сопутствующая лихорадка более длительны, а экзантема и зуд более выражены, чем у здоровых детей [46]. Кожные осложнения после перенесенной ветряной оспы встречаются значительно чаще, а выраженность рубцового процесса выше по сравнению с здоровыми детьми. В 2014 г. был проведен ретроспективный анализа историй болезни детей с диагнозом «ветряная оспа» в США за период с 2003 по 2010 г. Было установлено, что у детей с АтД значительно выше вероятность инфицирования ветряной оспой с дальнейшим развитием целлюлита (21% против 6% в группе детей без атопического анамнеза), геморрагической ветряной оспы (14% против 2%), бактериальных осложнений и инфекций мягких тканей (61% против 31% в группе детей без атопического анамнеза) [47].

Ранее в исследовании, проведенном в Саудовской Аравии с участием 66 детей с ветряной оспой, у пациентов с атопической экземой частота бактериальной суперинфекции была значительно выше (31%), чем у пациентов со здоровой кожей (5,9%). В среднем симптомы лихорадки сохранялись в течение 10 дней, дольше – у детей с экземой, а респираторные осложнения (например, пневмония или тяжелый бронхит) встречались чаще [48].

Затяжной характер течения и повышенный риск развития осложнений непосредственно связан с особенностями патофизиологии кожного покрова при АтД. У детей с атопической экземой частота колонизации золотистого стафилококка значительно выше (до 95%) по сравнению со здоровыми сверстниками (15–20%) [49]. Это относится как к экзематозным поражениям кожи, так и к клинически ничем не примечательной коже. Наличие патогенетических особенностей эпидермального барьера способствует облегчению бактериальной колонизации пораженной кожи и более быстрому вторичному инфицированию [50, 51].

Еще одним потенциальным причинным фактором более тяжелого течения ветряной оспы при АтД является снижение секреции IgA на поверхности кожи, что способствует нарушению барьерных свойств кожи [52].

Напротив, опубликованы данные, согласно которым перенесенная в детстве ветряная оспа защищает ребенка в течение 10 лет от АтД и способствует отсрочке начала возникновения симптомов АтД, а также уменьшает тяжесть заболевания и количество визитов к врачу [53].

Тем не менее в большинстве случаев наличие в анамнезе АтД является фактором риска не только инфици-

рованности ветряной оспой, но и более затяжного, тяжелого ее течения, что, несомненно, должно рассматриваться как дополнительный критерий в пользу вакцинации против ветряной оспы. Тем более что имеющиеся в настоящее время данные не выявили различий в иммунном ответе на вакцинальный штамм вируса ветряной оспы «Ока» между здоровыми детьми и больными АтД [54, 55].

В 2006 г. было проведено широкое крупномасштабное исследование реактогенности и иммуногенности вакцины против ветряной оспы у детей, страдающих АтД. В ходе эксперимента было наглядно продемонстрировано, что живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы обладает высокой иммуногенностью у детей с АтД. Частота сероконверсии составляла 94,3% через 8 нед после вакцинации и 88,9% через 12 мес. Также было доказано, что вакцинация не оказывает клинически значимого влияния на тяжесть АтД, оцененного с использованием индекса SCORAD, который является надежным инструментом для оценки активности заболевания. Отмечалась высокая напряженность специфического иммунитета, что проявлялось в отсутствии эпизодов заболеваний на протяжении 2 лет наблюдений, даже при наличии тесного контакта с больным ветряной оспой [56]. Также ни у одного из испытуемых не было отмечено тяжелых аллергических реакций на введение вакцины. Покраснение места инъекции было наиболее частым побочным явлением, возникающим у 17,1% испытуемых.

Интересным представляется факт, что за 2 года наблюдений после вакцинации показатели по шкале SCORAD снизились примерно на 10 пунктов, что указывает на клинически значимое улучшение тяжести заболевания. Возможно, данный факт связан с общей тенденцией к снижению тяжести заболевания с возрастом. Однако в ряде опубликованных работ продемонстрировано, что состояние кожи пациентов с АтД значительно улучшается после перенесенной естественной инфекции. Причину данного феномена связывают с переключением вектора иммунных реакций и дифференцировкой наивных Т-хелперов в Т-хелперы 1-го типа с продукцией противовоспалительных цитокинов [57, 58].

Таким образом, несмотря на то, что ветряная оспа у детей с АтД протекает тяжелее, у пациентов, которые ее все же перенесут, АтД, возможно, будет протекать легче. С этой точки зрения профилактическая вакцинация детей, страдающих АтД, не только надежно защищает от возникновения инфекции, но и может способствовать снижению тяжести течения АтД. Данное утверждение на сегодняшний день является вопросом дискуссионным. Однако несмотря на это ведущие мировые эксперты в области вакцинации единогласно поддерживают необходимость вакцинации против ветряной оспы детей, страдающих АтД.

С точки зрения эффективности вакцинации и напряженности специфического иммунитета исследования показывают, что частота «прорыва» ветряной оспы после вакцинации одинакова как для здоровых детей, так и для детей с отягощенным анамнезом по АтД, что еще раз подчеркивает отсутствие различий в способности формировать напряженный специфический иммунитет у детей с atopическими заболеваниями [59].

### Вирус Эпштейна–Барр и atopический дерматит

В доступной литературе отсутствуют данные, подтверждающие или опровергающие связь ВЭБ-инфекции с непосредственным усугублением течения воспалительной реакции кожи при сочетании АтД и ВЭБ-инфекции. Однако в сравнительных исследованиях неоднократно отмечалось, что количество серопозитивных по ВЭБ детей с отягощенным анамнезом по АтД достоверно больше, чем среди детей без atopического заболевания [60, 61]. Причиной данного феномена может служить тот факт, что ВЭБ является своего рода митоген-

ом для В-лимфоцитов, что, в свою очередь, выражается в развитии гиперпродукции IgE [60]. Тем не менее на сегодняшний день не опубликовано достаточных данных, доказывающих прямую связь ВЭБ-инфекции с усугублением течения АтД, но некоторые данные, подтверждающие косвенную взаимосвязь, в доступной литературе отражены. В 2010 г. М.М. Горюновой и соавт. было доказано, что в 59,5% случаев причиной развития хронического гастродуоденита у детей с АтД является именно ВЭБ. К сожалению, ссылаясь на данные авторов публикации, невозможно сделать вывод о достоверности полученных процентных соотношений, так как в исследовании принимали участие всего лишь 49 человек, а также не проводился сравнительный анализ полученных данных с пациентами контрольной группы, страдающими гастродуоденитом, но без АтД [62].

### Цитомегаловирус и atopический дерматит

Клиническими статистическими исследованиями неоднократно подтверждалось, что внутриутробное влияние ЦМВ-инфекции на плод повышает риск формирования atopического статуса у новорожденного, что проявляется в ранней манифестации АтД с преобладанием в клинике более агрессивного, торпидного течения заболевания [63].

В более ранних исследованиях было продемонстрировано, что для детей до 6-месячного возраста с активной репликацией ЦМВ характерна ранняя манифестация АтД [64].

По данным отечественных наблюдений, в клинической картине АтД в сочетании с острой или хронической ЦМВ-инфекцией преобладает острый процесс воспаления кожи с образованием корок и мокнутием у 50% детей и склонностью к ранней хронизации кожного воспалительного процесса – у 36%. Выраженные проявления АтД при сочетании с острой ЦМВ-инфекцией на фоне сопутствующей гепатомегалии и симптомов поражения нервной системы выявляются примерно в 80,5% случаев. В то же время примечательно, что в 65,9% случаев сочетание АтД с ЦМВ-инфекцией сопровождается нормальным уровнем содержания в крови общего и специфических IgE [65]. В то же время зарубежными коллегами была продемонстрирована более выраженная частота инфицированности ЦМВ у пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой (87,5% против 52% соответственно). Однако значимой взаимосвязи между активной ЦМВ-инфекцией и тяжестью АтД выявлено не было [66].

### Крапивница и инфекции, вызванные герпес-вирусами

В доступной литературе крайне редко сообщается о доказанной взаимосвязи острой или хронической крапивницы у детей, что, вероятно связано с трудностями установления причинно-следственной связи между данными патологиями. Тем не менее общие обзорные данные, доказывающие причинно-следственную связь между острой и хронической крапивницей, с разными герпес-вирусами у детей опубликованы [67]. Анализируя данные последних 12 лет, нам удалось выявить несколько зафиксированных случаев сочетания разных форм крапивниц с острыми эпизодами или реактивацией хронических герпес-инфекций.

В 2013 г. А. Mageri и соавт. было проведено исследование по выявлению частоты ассоциации острой или хронической крапивницы у детей с наличием ГИ [67].

В исследовании приняли участие 37 детей в возрасте от 1 мес до 15 лет с установленным диагнозом «острая крапивница», которые были сопоставлены по возрасту с 37 практически здоровыми детьми из контрольной группы. Дети из испытуемой и контрольной группы находились под наблюдением от 1 до 6 лет.

Диагностические исследования включали определение ДНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени для ВПГ-1 и ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6.

В результате эксперимента было установлено, что среди детей с установленным диагнозом острой крапивницы в 24 (65%) случаях имели место сопутствующие герпес-вирусные инфекции. Напротив, в контрольной группе лишь у 4 (11%) детей лабораторно была подтверждена герпес-инфекция. Из 24 подтвержденных ассоциаций в 10 случаях была выявлена инфекция, вызванная ВЧГ-6, 8 случаев ЦМВ-инфекции, 5 случаев ВЭБ-инфекции и в одном случае – ВПГ-1.

Полученные данные позволили авторам заключить, что острая герпес-вирусная инфекция, а также реактивация латентной инфекции могут быть причиной развития острых крапивниц у детей.

В 2009 г. S. Arias-Santiago и соавт. был описан случай острой холодовой крапивницы у девочки 14 лет. Дебют заболевания совпал с проявлениями острого фарингита, выраженной лимфаденопатией регионарных лимфоузлов, субфебрильной лихорадки. При обследовании были выявлены IgM к раннему (EA) и капсидному (VCV) антигену ВЭБ. Клинически исчезновение симптомов холодовой крапивницы совпало с сероконверсией IgG по отношению к ВЭБ и исчезновением ранних маркеров острой ВЭБ-инфекции через 8–9 нед с начала наблюдения [68]. Еще один случай сочетания острой ВЭБ-инфекции и дебюта острой холинергической крапивницы был описан в 2013 г. у 22-летнего юноши, регресс отмечался через несколько недель после выздоровления [69]. В 2010 г. индийскими коллегами описан интересный случай изолированной рецидивирующей крапивницы в правой половине лица, обострения которой возникали практически синхронно с обострением правостороннего лабиального герпеса [70].

Также в доступной литературе описаны 2 случая сочетания острой крапивницы с инфекцией ВПГ-2, протекавшей с высыпаниями в области гениталий. В обоих случаях регресс высыпных уртикарных элементов происходил на фоне специфической противовирусной терапии ацикловиром и совпадал по времени с купированием симптомов генитального герпеса [71].

При анализе данных литературы становится очевидным, что инфекции, вызванные герпес-вирусами, могут являться не только потенциальными триггерами, но и основным этиологическим фактором, вызывающим острую и хроническую крапивницу.

### **Бронхиальная астма и инфекции, вызванные герпес-вирусами**

На сегодняшний день хорошо известно, что около 78% всех обострений БА у детей связано с острыми респираторными вирусными инфекциями. Как показывает анализ данных литературы, наиболее значимыми механизмами столь высокой частоты вирусиндуцированной БА у детей являются:

- генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям;
- нарушения во врожденном и адаптивном иммунном ответе на вирусную инфекцию.

В частности, наблюдается дефицит продукции эпителиальными клетками антивирусных ИФН 1-го типа – ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ . Клетки астматических пациентов продуцируют в 2,5 раза меньше ИФН- $\beta$ . Имеет также место дефицит ИФН 3-го типа – ИФН- $\lambda$  [72].

Среди вирусных инфекций, наиболее часто ассоциированных с бронхообструктивным синдромом у детей и дальнейшим развитием БА, первое место занимают респираторно-синцитиальный вирус, риновирус [73]. Роль герпес-инфекции в детекции и поддержании гиперреактивности бронхиального дерева у детей изучена крайне скудно. Однако, учитывая высокую распространенность ГИ среди детей [74], а также способность герпес-инфекций поражать все органы и системы в виде острой, латентной и хронической рецидивирующей инфекции, нельзя исключить вероятность потенцированного влияния вирусов герпеса

на процесс формирования гиперреактивности бронхиального дерева и индукции обострения уже имеющегося заболевания.

Многими авторами отмечен высокий уровень серопозитивности детей с БА к вирусам герпеса, что может свидетельствовать о латентном персистировании этих возбудителей и одновременном их длительном воздействии на иммунную систему, приводящем к утяжелению хронического воспалительного процесса в бронхах, формированию иммуносупрессии у пациентов с atopической БА и склонности их к частым респираторным инфекциям [3, 4].

В ряде работ наглядно продемонстрировано, что при наличии латентной ГИ верхних дыхательных путей у детей с БА достоверно чаще выявляются высокая степень гиперреактивности бронхов (86%) и неконтролируемое течение заболевания (74,7%), что требует использования более высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [75]. К аналогичным выводам пришли другие отечественные исследователи, где в ходе работы было продемонстрировано негативное влияние активной ЦМВ-инфекции на течение БА. В частности, было доказано, что у детей с БА, выделяющих ДНК ЦМВ с мокротой, заболевание протекает тяжелее, что выражается в учащении обострений и в увеличении их тяжести, а также в увеличении объема базисной терапии, необходимого для контроля заболевания [76].

В недавних исследованиях у пациентов, страдающих БА, оценивали иммунный ответ к вирусам семейства герпесов, определяя уровни вирус-специфических антител (АТ) IgG-АТ и IgE-АТ к ВПГ-1, ВЭБ, ЦМВ с помощью адаптированного метода иммуноферментного анализа, а также содержание IgE- и IgG<sub>4</sub>-ауто-АТ к ряду тканевых антигенов. Было установлено, что у больных БА в большем проценте случаев (88%) выявляются IgG-АТ к ЦМВ, ВПГ и ВЭБ в высоких титрах (1:800 1:2000) в сравнении со здоровыми лицами (1:200 1:400) и уровень их выше у больных с тяжелыми формами БА. А также выявлены прямые ассоциации между IgG-АТ к герпес-вирусам и IgE-ауто-АТ к коллагену III и VI типов, миозину, эластину и уровнями ИЛ-4 и общего IgE, что непосредственно подтверждает вклад хронических форм герпес-инфекции в поддержание как IgE-опосредованного иммунного воспаления, так и аутореактивности у больных БА [77].

Достаточно большое количество работ посвящено ассоциации БА и вируса ветряной оспы, вопросам обоснованности, безопасности вакцинации против ветряной оспы больных БА, а также исследованиям, касающимся уровня напряженности поствакцинального противоветряночного иммунитета у больных БА.

Опубликованы данные, наглядно демонстрирующие, что риск заражения ветряной оспой значительно повышается у больных БА. В основе данного феномена лежат те же особенности иммунного реагирования при контакте с патогенами, что и при АТД, которые способствуют более высокой восприимчивости к инфекционным заболеваниям и вирусным инфекциям, в частности, поскольку преобладающий Th2-иммунный ответ менее эффективен в отношении вирусных инфекций по сравнению с реакциями, опосредованными Th1-ответом. Однако проведенные исследования по эффективности того или иного иммунного ответа по отношению к профилактической вакцинации против ветряной оспы пациентов с БА не продемонстрировали различий в эффективности формирования специфического иммунитета [78]. В то же время в отношении длительности напряженности специфического иммунитета у больных БА определены некоторые особенности. Существует такое понятие, как «ветряная оспа прорыва», что подразумевает развитие инфекции у вакцинированного пациента более чем через 42 дня после вакцинации на фоне снижения поствакцинального иммунитета со временем и при первичной толе-

рантности и неспособности индуцировать эффективный иммунный ответ. Как правило, ветряная оспа прорыва протекает в легкой форме, без повышения температуры или на фоне субфебрилитета, а продолжительность болезни значительно короче по сравнению с естественным течением у невакцинированных [79]. На сегодняшний день хорошо известно, что для пациентов с БА характерно более быстрое ослабление индуцированного вакцинами гуморального иммунитета со временем. Данный феномен проявляется при вакцинации против коклюша, вирусных инфекций, что связано с более быстрым снижением напряженности специфического иммунитета за счет нарушения адаптивного иммунитета, характерного при атопии, по сравнению с здоровыми детьми [80–82]. Опубликованы работы, наглядно демонстрирующие, что БА в анамнезе является фактором риска прорывной инфекции ветряной оспы [82]. Еще один интересный факт: установлено, что после вакцинации у детей с БА количество образовавшихся специфических IgE против вакцинального штамма вируса ветряной оспы гораздо выше, чем у здоровых детей, что может служить прогностически неблагоприятным фактором с точки зрения повышенного риска развития аллергических реакций при введении бустерных доз вакцин или воздействия естественной инфекции [78].

Базисная противовоспалительная терапия ИГКС доказанно не влияет на иммуногенность вакцин против ветряной оспы (Варивакс) [83]. В то же время в отечественных руководствах по вакцинопрофилактике отмечается пониженный уровень сероконверсии после 1 дозы вакцины против ветряной оспы, который в среднем составляет 76,5% у пациентов, получающих ИГКС [84]. Что касается системной терапии, то пациентам, получающим системные глюкокортикостероиды в дозе более 2 мг/кг, прививки против ветряной оспы не показаны, вакцинацию следует проводить через 1 мес после прекращения их приема, а возобновить курс системной ГКС терапии возможно через 1 мес после завершения вакцинации [85]. Что касается совместного введения вакцины против ветряной оспы и вакцин против кори, краснухи, паротита у пациентов с БА, получающих ИГКС, в исследованиях не установлено различий в иммуногенности при совместном или раздельном их применении. Возможна совместная вакцинация в разные участки тела или же необходимый интервал между введением 28 дней [86].

В последнее время появились сообщения о диссеминированном опоясывающем лишае (опоясывающий герпес) у пациентов, страдающих тяжелой БА и получающих биологическую терапию, в частности моноклональные АТ к ИЛ-5 – бенрализумаб. Ранее в клинических исследованиях сообщалось о повышенной частоте опоясывающего герпеса у пациентов с тяжелой БА, получающих меполизумаб. Следовательно, использование АТ к ИЛ-5 в лечении БА может быть сопряжено с повышенным риском прорывной инфекции, вызванной вирусом varicella-zoster [87].

Таким образом, на сегодняшний день очевидно, что герпес-вирусы могут не только опосредовать развитие аллергических заболеваний, но и вносить свой вклад в патогенез уже сложившегося заболевания, а также влиять на процесс лечения. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют в пользу необходимости дальнейшего исследования вопросов ассоциации аллергической патологии и ГИ в целом с целью разработки объективных критериев оценки рисков развития тяжелого течения аллергического заболевания и современных подходов к патогенетической терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## Литература/References

- Patel R et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2017; 28 (14): 1366–79.
- Von Hertzen LC. Puzzling associations between childhood infections and the later occurrence of asthma and atopy. *Ann Acad Med* 2000; 32 (6): 397–400.
- Булгакова В.А. Персистенция вирусной инфекции при атопической бронхиальной астме у детей. *Рос. пед. журн.* 2013; 2. [Bulgakova V.A. Persistentsia virusnoi infektsii pri atopicheskoi bronkhialnoi astme u detei. *Ros. ped. zhurn.* 2013; 2 (in Russian).]
- Симонян Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний. Пульмонология. 2014; (2): 105–8. [Simonian L.G. Rol' virusov v razvitii bronkholegочnykh zabolevaniy. *Pul'monologiya.* 2014; (2): 105–8 (in Russian).]
- Вахитов Х.М. и др. Герпетическая экзема Капоши у ребенка первого года жизни. *Казанский мед. журн.* 2020; 101 (3): 426–30. [Vakhitov Kh.M. et al. Gerpetiformnaia ekzema Kaposhi u rebenka pervogo goda zhizni. *Kazanskii med. zhurn.* 2020; 101 (3): 426–30 (in Russian).]
- Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Eds A. Arvin, G. Campadelli-Fiume et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: СпецЛит, 2013. [Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections. SPb.: SpetsLit, 2013 (in Russian).]
- Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF et al. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990; 248: 1230–4.
- Hsu DH, de Waal Malefyt R, Fiorentino DF et al. Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science* 1990; 250: 830–2.
- Bager P, Westergaard T, Rostgaard K et al. Smallpox vaccination and risk of allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1227–31.
- Engler RJ, Kenner J, Leung DY. Smallpox vaccination: risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 357–65.
- Milgrom H, Palmer E, Leung D. Smallpox vaccination: a conundrum of risks and outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 207–9.
- Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. 2006. [Rabson A., Royt A., Delves P. Fundamentals of Medical Immunology. 2006 (in Russian).]
- Новиков В.В. и др. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых инфекциях. Сообщение 2. Исследование их роли при вирусных инфекциях. *Рос. биотерапевт. журн.* 2005; 4 (3). [Novikov V.V. et al. Rastvorimye formy membrannykh antigenov kletok immunnnoi sistemy pri sotsial'no znachimykh infektsiiakh. Soobshchenie 2. Issledovanie ikh roli pri virusnykh infektsiiakh. *Ros. bioterapevt. zhurn.* 2005; 4 (3) (in Russian).]
- Мокроносова М.А., Мац А.Н. Инфекция и аллергия: две стороны одной медали. *Астма и аллергия.* 2015; 4. [Mokronosova M.A., Mats A.N. Infektsiia i allergiia: dve storony odnoi medali. *Astma i allergiia.* 2015; 4 (in Russian).]
- Cabanillas B et al. IgE reactivity against herpes simplex virus 1 in patients with atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. *Allergy* 2020; 75 (1): 226–9.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl* 2016; 387 (10023): 1109–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
- Lee JH, Son SW, Cho SH. A comprehensive review of the treatment of atopic eczema. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8 (3): 181–90. DOI: 10.4168/aa.2016.8.3.181
- Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадника А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2018; 63 (6): 15–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-15-22
- Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (6): 15–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-15-22 (in Russian).]
- Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205–13.
- Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol* 2016; 91 (4): 472–8. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164412
- Gao PS, Rafaels NM, Hand T et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (3): 507–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.034
- O'Neill CA, Garrod D. Tight junction proteins and the epidermis. *Exp Dermatol* 2011; 20 (2): 88–91. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01206.x
- Wollenberg A, Wagner M, Gjanther S et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119 (5): 1096–102.
- Leung DY, Gao PS, Grigoryev DN et al. Human atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum is associated with abnormalities in IFN-gamma response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 965–973.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.010

26. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 823–31.
27. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (2): 261–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.027
28. Ong PY, Ohtake T, Brandt C et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347 (15): 1151–60.
29. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S et al. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2006; 121: 332–8. DOI: 10.1016/j.clim.2006.08.008
30. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum – a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 198–205.
31. Pebody RG, Andrews N, Brown D et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sexually Transmitted Infections* 2004; 80: 185–91. DOI: 10.1136/sti.2003.005850
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): 329–32.
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: 11–6.
34. Donald Y, Leung M. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Research* 2013; 98: 153–7. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.02.010
35. 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
36. Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JI. Analysis of a Nationwide Cohort. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (2): 265–72. DOI: 10.1016/j.jid.2017.08.039
37. Frisch S, Siegfried EC. 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
38. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (2): 260–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.020
39. Стадник А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Клинико-эпидемиологические особенности течения экземы Капоши у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2016; 1: 64–5. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The Case of Herpetic Eczema in a Child with Congenital Ichthyosis and Atopic Dermatitis. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2016; 1: 64–5 (in Russian).]
40. Bin L, Kim BE, Brauweiler A et al. Staphylococcus aureus alpha-toxin modulates skin host response to viral infection. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (3): 683–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.019
41. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J 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): 186–93. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.033
42. Bauer A, Lange N, Mattered U et al. 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): 426–33. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07832.x
43. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatol* 2000; 201 (3): 249–51.
44. Wheeler CJr, Abele DC. Eczema herpeticum, primary and recurrent. *Arch Dermatol* 1966; 93: 162–73.
45. Valdes-Rodriguez R, Saavedra-Alanis VM, Islas-Aguilar MA, Torres-Alvarez B. Eczema herpeticum in a patient with atopic dermatitis, carrying r501x and 2282del4 flag-grin null mutations. *Gac Med Mex* 2015; 151 (2): 252–5.
46. Leung DYM. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15 (4): 399–404.
47. Ludman S, Du Toit G. Increased complications with atopic dermatitis and varicella-zoster virus. *Curr Allergy Clin Immunol* 2014; 27 (2): 108–11.
48. Pandey Kubeyinje E. Varicella Infection In Saudi Children With Atopic Eczema. *Med Sci Res* 1995; 23 (9): 591–2.
49. Hoeger PH et al. Staphylococcal skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence, and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 1992; 165 (6): 1064–8.
50. Cho SH et al. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (2): 269–74.
51. Kita K et al. Activation of bacterial ceramidase by anionic glycerophospholipids: possible involvement in ceramide hydrolysis on atopic skin by Pseudomonas ceramidase. *Biochem J* 2002; 362 (3): 619–26.
52. Hori Y. Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994.
53. Silverberg JI, Norowitz KB, Kleiman E et al. Association between varicella zoster virus infection and atopic dermatitis in early and late childhood: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (2): 300–5.
54. Rystedt I, Strannegard IL, Strannegard O. Infections as contributing factors to atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44 (Suppl. 9): 79–83.
55. Kienast AK, Kreth HW, Hbger PH. Varicella vaccination in children with atopic eczema. *J Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2007; 5 (10): 875–80.
56. Kreth HW et al. Safety, reactivity, and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in children between 1 and 9 years of age with atopic dermatitis. *Eur J Pediatr* 2006; 165 (10): 677.
57. Lacour M. Acute infections in atopic dermatitis: a clue for a pathogenic role of a Th1/Th2 imbalance? *Dermatology* 1994; 188 (4): 255–7.
58. Fujimura T et al. Conversion of the CD4+ T cell profile from Th2-dominant type to Th1-dominant type after varicella-zoster virus infection in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (2): 274–82.
59. Goss MA, Beninger PR. Eczema and postvaccination varicella breakthrough. *Pediatrics* 2005; 116 (6): 1613.
60. Strannegård IL, Strannegård E. Epstein-Barr virus antibodies in children with atopic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1981; 64 (3): 314–9.
61. Rystedt I, Strannegård IL, Strannegård E. Increased serum levels of antibodies to Epstein-Barr virus in adults with history of atopic dermatitis. *Int Archives Allergy Immunol* 1984; 75 (2): 179–83.
62. Горюнова М.М., Петровский А.Н., Мельникова И.Ю. Особенности формирования хронического гастроуденита у детей с atopическим дерматитом. *Клиническая гастроэнтерология*. 2010; 1: 137–40. [Goriunova M.M., Petrovskii A.N., Melnikova I.U. Osobennosti formirovaniia khronicheskogo gastroduodenita u detei s atopicheskim dermatitom. *Klinicheskaiia gastroenterologiya*. 2010; 1: 137–40 (in Russian).]
63. Турти Т., Яцык Г., Намазова-Баранова Л. Роль внутриутробных вирусных инфекций в формировании atopического статуса у новорожденных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (6): 52–5. [Turti T., Yatsyk G., Namazova-Baranova L. Role of fetal virus infections in shaping atopic status in newborn infants. *Pediatric Pharmacology*. 2009; 6 (6): 52–5 (in Russian).]
64. Козлова С.Н., Иванова Л.В. Клинико-иммунологические особенности течения atopического дерматита, ассоциированного с ЦМВ инфекцией и микроэлементный состав крови детей раннего возраста. Пути повышения эффективности медицинской помощи детям. Вопросы современной педиатрии: Материалы X съезда педиатров России. М., 2005; с. 236. [Kozlova S.N., Ivanova L.V. Clinical and immunological features of the course of atopic dermatitis associated with CMV infection and trace element composition of the blood of young children. Ways to improve the effectiveness of medical care for children. Questions of modern pediatrics: Proceedings of the X Congress of Russian Pediatricians. Moscow, 2005; p. 236 (in Russian).]
65. Иванова Л.В. Клинико-иммунологические особенности течения atopического дерматита и бронхиальной астмы, ассоциированных с цитомегаловирусной инфекцией. Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2007. [Ivanova L.V. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniia atopicheskogo dermatita i bronkhial'noi astmy, assotsirovannykh s tsitomegalovirusnoi infektsiei. Dis. ... kand. med. nauk. Ekaterinburg, 2007 (in Russian).]
66. Hafez SF et al. Active cytomegalovirus infection in patients with atopic dermatitis. *Egyptian J Immunol* 2005; 12 (2): 1–12.
67. Mareri A, Adler SP, Nigro G. Herpesvirus-associated acute urticaria: An age matched case-control study. *PLoS One* 2013; 8 (12): e85378.
68. Arias-Santiago SA, Almazan-Fernandez FM, Burkhardt-Perez P, Naranjo-Sintes R. Cold urticaria associated with Epstein Barr virus mononucleosis [in Spanish]. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 435–6.
69. Chin YY, Chang TC, Chang CH. Idiopathic pure sudomotor failure and cholinergic urticaria in a patient after acute infectious mononucleosis infection. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 156–9.
70. Zawar V, Godse K. Recurrent facial urticaria following herpes simplex labialis. *Indian J Dermatol* 2012; 57 (2): 144.
71. Zawar V, Godse K, Sankalecha S. Chronic urticaria associated with recurrent genital herpes simplex infection and success of antiviral therapy: A report of two cases. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e514–e517.
72. Papadopoulos N, Xepapadaki P, Mallia P et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GAZLEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62: 457–70.
73. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия. 2015; 20: 26–30. [Tsarev S.V. Virusindutsirovannaia bronkhial'naia astma: osobennosti techeniia i lechebnaia taktika. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 20: 26–30 (in Russian).]
74. Махова М.А. и др. Результаты многолетних исследований распространенности вирусной группы герпеса среди детского населения Нижнего Новгорода. *Мед. альманах*. 2011; 4. [Makhova M.A. et al. Rezultaty mnogoletnikh issledovaniy rasprostranennosti virusov gruppy herpesa sredi detskogo naseleniia Nizhnego Novgoroda. *Med. almanakh*. 2011; 4 (in Russian).]

75. Суханова Н.А., Цветков Э.А., Новик Г.А. Клиническое значение влияния латентной инфекции верхних дыхательных путей на течение бронхиальной астмы у детей. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6). [Sukhanova N.A., Tsvetkov E.A., Novik G.A. Klinicheskoe znachenie vliianiia latentnoi infektsii verkhnikh dykhatel'nykh putei na techenie bronkhial'noi astmy u detei. Peditricheskaja farmakologija. 2012; 9 (6) (in Russian).]
76. Супрун Е.Н. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы с персистенцией цитомегаловируса у детей. Дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2012. [Suprun E.N. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniia bronkhial'noi astmy s persistentsiei tsitomegalovirusa u detei. Dis. ... kand. med. nauk. Khabarovsk, 2012 (in Russian).]
77. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б. Вирусы семейства Herpesviridae и аутореактивность у больных бронхиальной астмой. Рос. иммунол. журн. 2019; 22 (2-1): 320–2. DOI: 10.31857/S102872210006614-0 [Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B. Viral infections from Herpesviridae family and autoreactivity in bronchial ASTHMA. Rus J Immunol. 2019; 22 (2-1): 320–2. DOI: 10.31857/S102872210006614-0 (in Russian).]
78. Schneider L et al. Immune response to Varicella vaccine in children with atopic dermatitis compared to non-atopic controls. J Allergy Clin Immunol 2010; 126 (6): 1306.
79. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Ветрянка прорыва: изменит ли ситуацию новая схема вакцинации? Пед. фармакология. 2011; 8 (6). [Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S. Vetryanka proryva: izmenit li situatsiiu novaia skhema vaksinatсии? Ped. farmakologija. 2011; 8 (6) (in Russian).]
80. Yoo KH, Jacobson Rm, Poland G et al. Asthma status and waning of measles antibody levels concentrations after measles immunization. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 1016–22.
81. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 957–63.
82. Umaretiya PJ et al. Asthma and risk of breakthrough varicella infection in children. Allergy Asthma Proceedings 2016; 37 (3): 207.
83. Murphy K et al. Antibody response after varicella vaccination in children treated with budesonide inhalation suspension or non steroidal conventional asthma therapy. Int J Clin Pract 2006; 60 (12): 1548–57.
84. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018. 2018; с. 120. [Tatochenko V.K., Ozeretskivsky N.A. Immunoprophylaxis-2018. 2018; p. 120 (in Russian).]
85. CDC, Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007; 56 (No. RR-4).
86. Verstraeten T et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics 2003; 112 (2): e98–e103.
87. Mishra AK, Sahu KK, James A. Disseminated herpes zoster following treatment with benralizumab. Clin Respir J 2019; 13 (3): 189–91.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Максимова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, аллерголог-иммунолог, педиатр, вед. специалист ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии». E-mail: a.maksimova@adair.ru; ORCID: 0000-0002-7964-8867

**Смолкин Юрий Соломонович** – д-р мед. наук, аллерголог-иммунолог, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии», глав. врач ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии». ORCID: 0000-0001-7876-6258

**Anna V. Maximova** – Cand. Sci. (Med.), Scientific and Clinical Advisory Center of Allergy and Immunology. E-mail: a.maksimova@adair.ru; ORCID: 0000-0002-7964-8867

**Yury S. Smolkin** – D. Sci. (Med.), Prof., State Research Center "Institute of Immunology", Scientific and Clinical Advisory Center of Allergy and Immunology. ORCID: 0000-0001-7876-6258

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.12.2020