

Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземы Капоши)

А. С. СТАДНИКОВА¹, О. Б. ТАМРАЗОВА^{2,3}, Т. А. ЧЕБОТАРЕВА⁴

ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы¹,
ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов²,
ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы³,
ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России⁴

Представлен анализ данных литературы об этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземы Капоши). Изложены современные представления о комплексе генетических и фенотипических детерминант заболевания, отражающие сложные взаимодействия между кожей и иммунной системой. Наряду с общей характеристикой закономерностей возникновения экземы Капоши достаточно детально рассматриваются причины нарушений функционирования эпидермального барьера кожи, которые способствуют более легкому проникновению вируса простого герпеса в кожу и связыванию его с клеточными рецепторами при реализации инфекционного процесса. Показано влияние системного и местного иммунитета, а именно изменений в Т-клеточном звене и системе интерферона на развитие патологического процесса.

Ключевые слова: герпетическая экзема, экзема Капоши, вирус простого герпеса, атопический дерматит, дети, иммунитет

The Role of Genetic Determinants and Disorders in Systemic and Local Immunity in the Etiology and Pathogenesis of Herpetic Eczema (Kaposi's Eczema)

A. S. Stadnikova¹, O. B. Tamrazova^{2,3}, T. A. Chebotareva⁴

Moscow Scientific-Practical Center of dermatology and cosmetology¹,
Russian University of Peoples' Friendship²,
Children's City Clinical Hospital them Z.A. Bashlyayevoy³,
Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia⁴, Moscow

This review presents an analysis of the literature data on the etiology and pathogenesis of Herpetic Eczema (Kaposi's Eczema). Modern views on the complex genetic and phenotypic determinants of disease, reflecting the complex interactions between the skin and the immune system. Along with the general regularities characteristic of Herpetic Eczema in sufficient detail the reasons of infringements of functioning of the epidermal skin barrier, which contribute to an easier penetration of the Herpes Simplex Virus in the skin and its binding to cellular receptors in the implementation of the infectious process. The effect of systemic and local immunity, namely, changes in T-cell and interferon system in the development of the pathological process.

Keywords: Herpetic Eczema, Kaposi's Eczema, Herpes Simplex Virus, atopic dermatitis, children, immunity

Контактная информация: Чеботарева Татьяна Александровна — д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ; г. Москва; t_sheina@mail.ru
Chebotareva Tatiana — DMS, Professor, Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow; t_sheina@mail.ru

УДК 615.523

Экзема Капоши (ЭК) является проявлением генерализованной герпетической инфекции (инфекции, вызванной вирусом простого герпеса), осложняющей течение хронических дерматозов с эрозивно-язвенными поражениями кожи у детей младшего возраста, реже у подростков и взрослых, и развивающейся на фоне нарушений иммунитета. По МКБ-10 (B-00.0) данная нозология обозначается как «герпетическая экзема».

Герпетическая инфекция является одной из самых частых и ранних инфекций, с которыми сталкивается ребенок. По данным современных эпидемиологических исследований, к 15-летнему возрасту серопозитивны к вирусу простого герпеса (ВПГ) примерно 83% детей [1, 2], при этом у подавляющего большинства обследованных (до 75%) антитела выявляются к ВПГ-1 и значительно реже к ВПГ-2 — в 11% случаев.

У взрослых аналогичные показатели составляют соответственно 99 и 73%, при этом примерно у 30% имеются антитела к обоим вирусным серотипам [2, 3].

Хорошо известно, что ЭК осложняет течение хронических дерматозов, при которых имеются эрозивно-язвенные поражения кожи. Наиболее часто герпетическая экзема развивается у лиц с атопическим дерматитом (АД), распространенность которого в раннем детском возрасте в разных регионах России составляет от 46,2 до 65% [4], что могло бы свидетельствовать о достаточно высоком риске развития экземы Капоши. Однако только у 3% пациентов с атопическим дерматитом развивается распространенная герпетическая инфекция (Beck, et al. 2009), и, по-видимому, этот факт отражает сложные закономерности возникновения и развития данного заболевания, среди которых в настоящее время пристальное внимание

уделяется нарушениям клеточно-опосредованного иммунитета и повреждениям кожного барьера. Истинная частота заболеваемости ЭК в настоящее время остается неизвестной.

Механизмы, являющиеся причинами повышенной восприимчивости детей с атопическим дерматитом к развитию ЭК, включают в себя системные иммунные дефекты, связанные как с клеточным, так и с гуморальным иммунитетом, а также нарушения местных кожных иммунных ответов, обусловленных снижением барьерных свойств пораженной кожи у лиц с атопией. Последние исследования показывают, что именно сочетание иммунологических и генетических детерминант выделяет небольшую подгруппу пациентов с атопическим дерматитом, особенно уязвимых к тяжелым вирусным инфекциям.

Наиболее достоверным фактором риска для развития ЭК являются структурные и функциональные нарушения эпидермального барьера кожи [5], которые способствуют более легкому проникновению вируса в кожу и связыванию с их клеточными рецепторами. Возникновение нарушений функционирования эпидермального барьера у пациентов с ЭК обусловлены рядом факторов, в том числе и генетически детерминированных, среди которых:

1) Десмосомальный белок *nectin* (нектин)-1 как один из основных рецепторов в коже человека, определяющего сродство клеток к ВПГ. Нектин-1 представляет собой молекулу межклеточной адгезии, которая предпочтительно экспрессируется в кератиноцитах. Было предположено, что нектин-1, заключенный в адгезионных контактах эпителиальных клеток, плохо восприимчив к ВПГ, в то время как распад клеточных соединений, наблюдающийся при атопическом дерматите (АД), способствует тому, что данный белок выступает в качестве рецептора проникновения вируса [6].

2) Нарушение нормального функционирования рогового слоя, обусловленное мутацией в гене, кодирующего филаггрина. Это белок, участвующий в агрегации кератинов в роговом слое кожи и поддерживающий барьерную функцию [Irvine et al. 2011]. Филаггрин-мутации достоверно ассоциированы с риском развития дерматита и другими атопическими состояниями: астмой, сенной лихорадкой, риноконъюнктивитом и продукцией высокого уровня аллерген-специфического IgE [7]. Продукты распада филаггрина (уроканиновая кислота (UCA) и пироглутаминовая кислота (PCA)) играют важную роль в поддержании кислой среды кожи [O'Regan et al., 2008; Kezic et al., 2012]. Кислая pH кожи препятствует проникновению ВПГ в клетки, блокируя объединение вирусной оболочки с клеточной мембраной [Rosenthal et al., 1989]. Кроме того, было показано, что UCA и PCA подавляют рост на коже колоний золотистого стафилококка [Rosenthal et al., 1989; Mijalovic

et al., 2010). Общее снижение выработки компонентов натурального увлажняющего фактора, наблюдаемого при дефиците филаггрина [8] также приводит к ксерозу кожных покровов, появлению микротрещин («входных ворот» для инфекции) и нарушает выработку антимикробных пептидов. На фоне ксероза повышается проникновение аллергена через кожу и увеличивается уровень сывороточного IgE, который также подавляет способность кожи контролировать вирусную репликацию [Oyoshi, et al. 2009]. В результате исследований предполагается, что определенные мутации филаггрина, особенно R501X, придают значительный риск развития экземы Капоши у пациентов с АД [9].

3) Генетические вариации Клаудина-1. Он относится к группе мембранных белков, являющихся наиболее важным компонентом плотных (замыкающих) контактов. Последние контролируют проницаемость эпителиальных клеток для воды и других растворимых компонентов. Эпидермис пациентов с атопическим дерматитом имеет биоэлектрические нарушения, указывающий на дефект плотного соединения, который является следствием сниженного уровня данного белка [7, 10].

4) Функциональные особенности кератиноцитов. Доказано, что у пациентов с АД отмечается недостаток жизненно важных компонентов рогового слоя кожи и нарушение дифференцировки кератиноцитов в эпидермисе, что приводит к снижению выработки мембранных белков и основных групп эпидермальных липидов кожи. Однако, к повышению вирусной восприимчивости у пациентов с атопическим дерматитом способствует значительное снижение экспрессии транскрипционного фактора специфического белка 1 (Sp1), относящегося к семейству SP/XKLF (специфический белок/Круппель-подобный фактор), что было доказано в исследовании в двух параллельных группах пациентов с ЭК и без наличия ЭК в анамнезе [11]. Исследователями было отмечено, что дефицит Sp1 приводит к аномально высокой активности сериновых протеаз в кератиноцитах и может способствовать Th2 иммунному ответу в коже, в результате стимулировании тимусного стромального лимфоцита (TSLP) [12, 13].

5) Дисбаланс основных групп эпидермальных липидов, представленный у пациентов с АД дефицитом содержания керамидов (1 и 3 субклассов) и свободных липидов. Вследствие этого повышается уровень трансэпидермальной потери воды, изменяется проницаемость кожного барьера, а также снижается бактерицидность эпидермиса (за счет снижения цитотоксического действия липидов на микроорганизмы, колонизирующие кожу) [14].

6) Снижение выработки антимикробных пептидов, включая основные белки: противовирусный кателицидин и антибактериальный бета-дефенсин. Вырабаты-

ваемые кератиноцитами антимикробные пептиды являются неотъемлемым компонентом врожденной иммунной системы, которая проявляет активность против бактериальных, грибковых и вирусных патогенов. В исследованиях была обнаружена обратная зависимость между экспрессией кателицидина (LL-37) и уровнем сывороточного IgE у пациентов с atopическим дерматитом и у пациентов с ЭК, что дает возможность прогнозировать развитие генерализованного вирусного заболевания у пациентов с atopией при выявленном дефиците кателицидина [15].

Значимым лабораторным маркером нарушения эпителиального барьера, легко воспроизводимым в клинической практике, может служить повышенная колонизация кожи золотистым стафилококком. Частота колонизации кожи золотистым стафилококком значительно выше у пациентов с atopическим дерматитом, чем у здоровых людей и составляет по данным исследователей: 75–100% у больных с atopическим дерматитом в стадии обострения, в то время как у здоровых индивидуумов частота выявления патогенных бактерий отмечается на уровне 5–30% [16]. Наличие пиогенных очагов на коже или колонизация золотистым стафилококком может усиливать предрасположенность к вирусным инфекциям кожи [7]. В одном из исследований было отмечено, что пациенты с ЭК имеют более высокую распространенность кожной инфекции золотистого стафилококка, токсины которого увеличивают вирусную репликацию в клетках кожи [17]. Сублитический стафилококковый α -токсин повышает вирусную нагрузку в кератиноцитах путем стимулирования проникновения ВПГ в эпителиальные клетки хозяина.

Указанные факторы обеспечивают эпидермальный барьер кожи в тесной взаимосвязи с факторами местного и системного иммунитета.

По мнению большинства исследователей данной проблемы, важнейшим звеном иммунной дисфункции у пациентов с герпетической экземой следует считать измененный Т-клеточный иммунитет. Так, при исследовании цитокинового профиля у пациентов с atopическим дерматитом, имеющих в анамнезе ЭК, отмечается прямая выраженная корреляция между тяжелым течением АД и преобладанием Th-2 ответа [18]. Отмечено, что полиморфизм гена тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), цитокина, который заметно повышает дифференцировку дочерних Т-клеток в Th-2 клетки, тесно связан с фенотипом ЭК (Gao, et al. 2010). При этом нет однозначного мнения — является ли дисбаланс субпопуляций Т-хелперов (Th2/Th1) непосредственной причиной повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям или он отражает более высокий статус «атопии» у пациентов группы риска ЭК (La et al., 2005). При этом особое внимание у пациентов с ЭК, развившейся на фоне atopического дерматита, уделяется изучению IL-4 и IL-13. Было оп-

ределено, что эти цитокины ослабляют противовирусный иммунный ответ хозяина в результате их ингибирующего действия на экспрессию антимикробных белков кожи, барьерных эпидермальных белков и клеточно-опосредованного иммунитета [7, 19, 20]. Тот факт, что увеличение IL-4 отмечается не только у пациентов в стадии обострения atopического дерматита, но и при ремиссии, объясняет возможность развития ЭК и у клинически выраженных и у бессимптомных пациентов с АД. Наиболее значимым генетическим дефектом у пациентов с герпетической экземой является полиморфизм в гене STAT6, усиливающим экспрессию цитокинов IL-4 и IL-13 [21]. Было отмечено, что кожа у пациентов с atopическим дерматитом богата IL-4-продуцирующими Th2-лимфоцитами, на фоне которых происходит ингибирование Th-1 типа клеток, и таким образом, подавляется секреция гамма-интерферона. Снижение выработки гамма-интерферона способствует повышению восприимчивости пациентов с atopическим дерматитом к вирусным инфекциям кожи [22]. Эти данные весьма актуальны, потому что ИФН-гамма играет решающую роль во врожденном и приобретенном иммунном ответе, в результате активации макрофагов, повышению активации естественных киллеров (NK-клеток), а также воздействию дифференциации противовирусных Т-клеток (Koluman, et al. 2005), а сниженное количество в коже плазмацитоидных дендритных клеток, обладающих способностью вырабатывать интерфероны I типа (альфа- и бета-ИФН) приводит к усилению дефектов в иммунитете и еще более выраженному снижению противовирусной защиты [23].

Важно отметить, что усиленный ответ Th2 цитокинов, наблюдающийся у большинства пациентов с atopическим дерматитом, подавляет выработку эпидермальных барьерных белков кожи, включающих филаггрин и др. (Kim et al., 2008; Howell et al., 2009), формирует порочный круг и утяжеляет течение заболевания. Показанный в других исследованиях механизм ингибирования экспрессии филаггрина выражается в более высокой концентрации в пораженной коже у больных atopическим дерматитом IL-25 (ИЛ-17Е), который оказывает ингибирующее действие на транскрипционный фактор NF- κ B и стимулирует выработку провоспалительного цитокина IL-8 [24]. Этот факт является предметом интереса современных исследователей этиологии и патогенеза экземы Капши [25]. Пожалуй, единственный вопрос, по которому закончены дискуссии — это то, что предрасполагающим фактором к развитию ЭК у пациентов с IgE-зависимым atopическим дерматитом является высокий уровень общего IgE в сыворотки крови, который коррелирует с тяжестью дерматита [26, 27].

Несмотря на широкое распространение atopического дерматита в общей популяции и высокую частоту заболеваемости ВПГ, герпетическая экзема встре-

чается относительно редко. Объяснить это можно тем, что для реализации ЭК необходим комплекс генотипических и фенотипических факторов.

Таким образом, герпетическая экзема — это проявление генерализованной герпетической инфекции, развивающейся исключительно на фоне хронических дерматозов, среди которых ведущую роль играет atopический дерматит. В некоторых случаях данное заболевание может развиваться молниеносно, с выраженным интоксикационным синдромом и приводит к тяжелым осложнениям, включающих герпетический кератит, поражение внутренних органов и смерть. В этиологии и патогенезе экземы Капоши основная роль отводится сочетанному воздействию множества негативных внешних и внутренних факторов, отражающему сложные взаимоотношения между кожей и иммунной системой.

Литература/ References:

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Простой герпес: клинико-терапевтические аспекты // Медицинский вестник. Портал российского врача. 2014;4.
Belousova T.A., Goryachkina M.V. [Herpes simplex: clinical and therapeutic aspects] // *Medical Bulletin. Portal Russian Doctor*. 2014; 4. (In Russ.)
2. Халдин А.А., Баскакова Д.В. Эпидемиологические аспекты заболеваний, вызываемых вирусом простого герпеса (обзор литературы) // Дерматология. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2007;01:27–30.
Haldin A.A., Baskakova D.V. [Epidemiological aspects of diseases caused by the herpes simplex virus (review)] // *Dermatology. Supplement to the Consilium Medicum*. 2007; 01: 27–30. (In Russ.)
3. Looker K.J., Garnett G.P. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 // *Sex Transm Infect*. 2005;81(2):103–107.
4. Круглова Л.С. Атопический дерматит и нарушения колониальной резистентности кишечника-взаимовязь и методы коррекции // РМЖ. 2011; 28: 1786–1790.
Kruglova L.S. [Atopic dermatitis and impaired-colonial resistance vzaimovyaz bowel and correction methods] // *RussMedJr*, 2011; 28: 1786–1790. (In Russ.)
5. Fitzpatrick J.E., Aeling J.L. *Dermatology Secrets in Color*. 2nd ed. — Philadelphia: Hanley & Belfus. 2001.
6. 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.
7. Leung D.Y. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? // *Antiviral Res*. 2013;98(2):153–7.
8. Broccardo C.J., Mahaffey S., Schwarz J., Wruck L., David G., Schlievert P.M., Reisdorph N.A., Leung D.Y. 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.
9. Gao P.S., Rafaels N.M., 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.
10. De Benedetto A., Slifka M.K., Rafaels N.M., Kuo I.H., Georas S.N., Boguniewicz M. et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):242–246.
11. Bin L., Howell M.D., Kim B.E., Streib J.E., Hall C.F., Leung D.Y. Specificity protein 1 is pivotal in the skin's antiviral response // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(2):430–438.
12. Bin L., Kim B., Hall C., Leung D. Inhibition of Transcription Factor Specificity Protein 1 Alters the Gene Expression Profile of Keratinocytes Leading to Upregulation of Kallikrein-Related Peptidases and Thymic Stromal Lymphopoietin // *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131:2213–2222.
13. Min Z., Gnann J.W. Kaposi's varicelliform eruption // *Jr. Intern Emerg Med*. 2014;9(1):101–2.
14. De Guzman Strong C., Wertz P.W., Wang C., Yang F., Meltzer P.S., Andl T., Millar S.E., Ho I.C., Pai S.Y., Segre J.A. Lipid defect underlies selective skin barrier impairment of an epidermal-specific deletion of Gata-3 // *J Cell Biol*. 2006;175(4):661–70.
15. Liaw F., Huang C., Hsueh J., Chiang C. Eczema herpeticum: a medical emergency // *Can Fam Physician*. 2012;58(12):1358–61.
16. Gong J., Lin L., Lin T., Hao F., Zeng F., Bi Z. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // *Br J Dermatol*. 2006;155:680–687.
17. Bin L., Kim B.E., Brauweiler A., Goleva E., Streib J., Ji Y., Schlievert P.M., Leung D.Y. *Staphylococcus aureus* α -toxin modulates skin host response to viral infection // *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3):683–691.
18. Beck L.A., Boguniewicz M., Hata T., Schneider L.C., Hanifin J., Gallo R. et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum // *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:260–269.
19. Albanesi C., Fairchild H.R., Madonna S. et al. IL-4 and IL-13 negatively regulate TNF- α and IFN- γ -induced beta-defensin expression through STAT-6, suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1, and SOCS-3 // *J Immunol*. 2007;179:984–92.
20. Kim B.E., Leung D.Y., Boguniewicz M. et al. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6 // *Clin Immunol*. 2008;126:332–7.
21. Howell M.D., Gao P., Kim B.E., Lesley L.J., Streib J.E., Taylor P.A. The signal transducer and activator of transcription 6 gene (STAT6) increases the propensity of patients with atopic dermatitis toward disseminated viral skin infections // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(5):1006–14.
22. Rinaldo C.R., Torpey D.J. Cell-mediated immunity and immunosuppression in herpes simplex virus infection // *Immunodeficiency*. 1993;5(1):33–90.
23. Peng W.M., Jenneck C., Bussmann C., Bogdanow M., Hart J., Leung D.Y. et al. Risk factors of atopic dermatitis patients for eczema herpeticum // *J Invest Dermatol*. 2007;127:1261–1263.
24. Lee J., Ho W.H., Maruoka M. et al. (2001) IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1 // *J Biol Chem* 276:1660–4
25. Byung K., Lianghua B., Young-Min Y., Preveen R. and Donald Y. IL-25 Enhances HSV-1 Replication by Inhibiting Filaggrin Expression, and Acts Synergistically with Th2 Cytokines to Enhance HSV-1 Replication // *Journal of Investigative Dermatology*. 2013; 133:2678–2685.
26. Hanifin J.M., Thurston M., Omoto M., Cherill R., Tofte S.J., Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group // *Exp Dermatol*. 2001; 10:11–18.
27. Тамразова О.Б., Мазанкова Л.Н., Корсунская И.М., Павлова Л.А. Герпетическая экзема у детей: Методические рекомендации. — М., 2007.
Tamrazova O.B., Mazankova L.N., Korsunskaya I.M., Pavlova L.A. [Herpetic eczema in children]: Guidelines. — Moscow, 2007. (In Russ.)