

УДК 616.523-08:281.8

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И
ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА (VARICELLA ZOSTER)**

*П. А. Дьяченко, канд. мед. наук,
Г У «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней
им. Л. В. Громашевского АМН Украины», г. Киев,
E-mail: ag_dyachenko@list.ru*

Изложены современные представления о строении и механизмах патогенеза инфекций, вызываемых вирусом ветряной оспы и опоясывающего герпеса (ВВО/ОГ, VZV).

Ключевые слова: вирус ветряной оспы, герпес зостер, вакцина против ВВО.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (ВВО, VZV), известный также как герпесвирус человека 3-го типа (HHV-3), является высоковидоспецифическим членом рода *Varicellovirus* подсемейства *Herpesvirinae*. Он распространен по всему земному шару, а его единственным природным резервуаром является человеческая популяция. В то же время вирус обнаруживает вариабельную тропность к клеткам-мишеням, инфицируя периферические мононуклеары крови и кожные эпителиоциты до установления латентности в чувствительных нейронах. Такая тропность существенна как для первичной инфекции, манифестации которой известны как ветряная оспа (ВО), так и для последующей реактивации. После кратковременного острого периода вирус переходит в латентное состояние, пожизненно персистируя в местах скопления тел нейронов: черепных чувствительных нервных ганглиях, дорзальных спинномозговых корешковых ганглиях и автономных сенсорных ганглиях вдоль всей нервной оси. Клеточный иммунитет в это время контролирует размножение вируса. Известно, что этот иммунитет может быть усилен повторной экспозицией с экзогенными источниками VZV, такими, как больные ветряной оспой дети, или периодической минорной активацией внутреннего вируса [1]. Спустя, порой, многие годы в результате снижения Т-клеточного иммунитета может произойти реактивация вируса, вызывающая опоясывающий герпес (ОГ), боли и высыпания в 1–3 дерматомах. Основными факторами, снижающими клеточный иммунитет, являются пожилой возраст, сопровождающийся постепенной деградацией иммунной системы, и интеркуррентные заболевания, вызывающие иммуносупрессию. Впрочем, иммуносупрессивные заболевания могут вызвать обострение латентной VZV-инфекции в любом возрасте. Стресс и физическая травма также, возможно, играют роль во времени и локализации герпес зостер. В одном из контролируемых исследований было показано, что различного рода негативные события в жизни пациентов, как правило, предшествовали началу высыпаний с

промежутком от двух до шести месяцев [2]. Роль физической травмы в появлении герпес зостер изучалась в другом контролируемом исследовании. Индивидуумы с герпес зостер часто связывали место появления высыпаний с предшествовавшей ранее (до 6 месяцев) травмой в этом районе [3]. Таким образом, весьма вероятно, что как психологический, так и физический стресс могут привести к обострению герпес зостер.

Множественные неврологические осложнения после реактивации VZV включают постгерпетическую невралгию (ПГН), васкулопатию, миелит, некротизирующий ретинит, герпетиформный зостер (боли без высыпаний) и другие. Следует отметить, что очень часто обострения протекают без высыпаний и поэтому плохо диагностируются.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса – высокозаразный возбудитель, вызывающий вспышки особенно в детских коллективах. Передача VZV осуществляется посредством прямого контакта с зараженным индивидуумом или аэрозольным путем.

Вирус попадает в воздух из кожных везикул и эрозий и распространяется в виде аэрозоля, инфицируя чувствительные клетки в слизистой дыхательных путей. Ранее предполагалось, что инфекция кожи опосредуется Т-клетками, инфицированными в ретикуло-эндотелиальной системе [4]. Недавно на мышинной модели SCID-hu (трансплантат человеческих клеток мышам, гомозиготным по аутосомно рецессивному гену *scid*, мутация которого приводит к утрате продукции функционально зрелых лимфоцитов, что делает этих мышей высоковосприимчивыми к летальным оппортунистическим инфекциям) было показано, что вскоре после начала репликации вируса в клетках слизистой происходит преимущественная инфекция CD4+RO+ Т-клеток памяти [5]. Эти Т-клетки переносят вирус к коже. VZV-инфекция эпидермальных клеток подавляет фосфорилирование клеточных сигнальных молекул STAT1, ингибируя тем самым продукцию интерферона (ИФН)- [6]. Неинфицированные эпидермальные клетки продолжают продуцировать ИФН, который ограничивает агрессивное распространение вируса. Инфицированные вирусом клетки не могут активировать адгезивные молекулы эндотелия, что ограничивает поступление в очаг воспаления противовирусных клеток (естественных киллеров).

Особенности биологии вируса (тесная ассоциация с определенными типами клеток и узкий спектр хозяев) препятствуют получению адекватной животной модели, что существенно осложняет изучение патогенеза VZV-инфекций и создание вакцинных препаратов. Тем не менее в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании процессов взаимодействия вируса и иммунной системы хозяина, основные результаты которого изложены ниже.

Эпидемиология

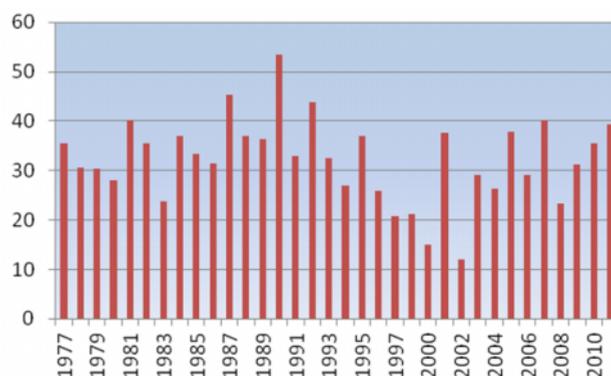
В Соединенных Штатах ежегодная частота VZV-инфекции до введения вакцинации достигала 4 млн случаев, что эквивалентно ежегодной рождаемости. Пик врожденной VZV заболеваемости приходится на раннее детство. К 20–29 годам только приблизительно 5 % лиц остаются чувствительными к VZV в Соединенных Штатах и других географических районах с умеренным климатом. В тропических областях только половина населения моложе 24 лет подвержена VZV-инфекции. В этих областях противовирусные антитела у сельского населения выявляются значительно реже, чем у жителей городов.

В Украине заболеваемость ВО также достаточно велика. В качестве примера можно привести динамику заболеваемости ВО в г. Сумах с начала ее регистрации (рис. 1). До конца 80-х XX в. она колебалась в

районе 1000 случаев на 100 тыс. жителей в год. Затем она немного снизилась и до настоящего времени находится в пределах 400–600 случаев на 100 тыс. населения, иногда увеличиваясь до 800. Ветряная оспа, без сомнения, является самым массовым инфекционным заболеванием, не считая гриппа и ОРВИ (рис. 2). Процент от общей инфекционной заболеваемости (без гриппа и ОРВИ) в среднем составляет $(30 \pm 5) \%$.



*Рисунок 1 – Интенсивный показатель заболеваемости ВО в г. Сумах (на 100 тыс. населения).
Данные любезно предоставлены Сумской городской СЭС*



*Рисунок 2 – Вклад ВО в общую инфекционную заболеваемость (без гриппа и ОРВИ) в г. Сумах.
Данные любезно предоставлены Сумской городской СЭС*

Поскольку ОГ вызван реактивацией латентного вируса, предрасположенность требует предварительного врожденной или первичной (ВО) VZV-инфекции. В конце прошлого века ежегодно в США зостер поражал до 1 млн человек. Большинство заболевших были старше 60 лет [7] или имели проявления иммунодефицита [8] (рис. 3). При этом ежегодный уровень заболеваемости колебался в пределах 5–6,5 случаев на 1000 человек в возрасте 60 лет с повышением до 8–11 случаев на 1000 человек в возрасте 70 лет [8]. Частота была одинакова как для мужчин, так и для женщин. По сравнению с евроамериканцами заболевания

опоясывающим герпесом среди афроамериканцев наблюдаются значительно реже.

Недавние данные показывают, что и сейчас в США ежегодно герпес зостер развивается примерно у 1 млн жителей, причем наивысшая частота (11–12 случаев в год на 1000 населения) наблюдается в группе лиц 60 лет и старше [9]. Случаи зостер достаточно редки у лиц моложе 40 лет (в пределах 0,9–1,9 случая на 1000 человек в год), но быстро учащаются с возрастом: до 2,5/1000 в группе лиц 40–49 лет, 3,8/1000 – в возрасте 50–59 лет, 6,1/1000 – в возрасте 60–69 лет, 8,5/1000 – в возрасте 70–79 лет и 9,4/1000 – у лиц в возрасте 80 лет и старше. 60 % всех случаев наблюдается у лиц старше 50 лет [10].

В отличие от ветряной оспы, которая наблюдается в основном весной, сезонность в заболеваемости ОГ не прослеживается. Учитывая возрастную динамику в развитии ОГ, можно сделать вывод о естественном возрастном ослаблении VZV-специфического клеточного иммунитета. Не меньшее, если не большее значение в развитии ОГ имеет иммуносупрессия, вызванная злокачественными новообразованиями, пересадкой органов и, в первую очередь, СПИД [11]. Не удивительно, что зостер у молодых, здоровых лиц может быть первой манифестацией ВИЧ-инфекции [12]. Интересно, что ветряная оспа у ребенка снижает возраст появления ОГ [13].

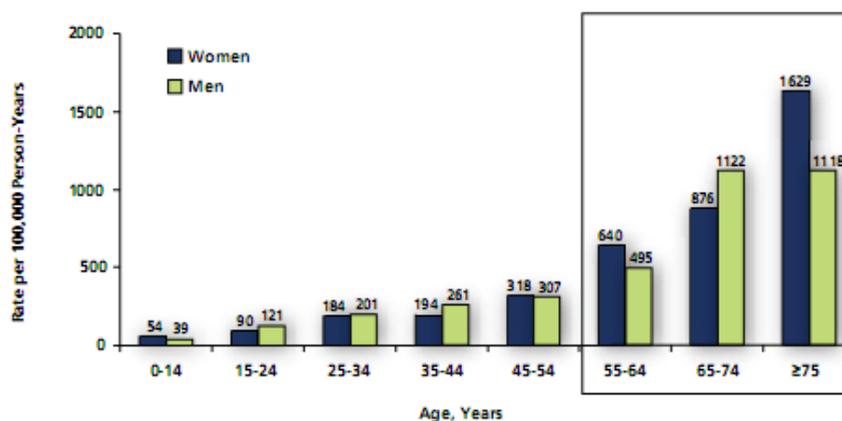


Рисунок 3 – Увеличение частоты герпес зостер с возрастом [8]

Вторичные эпизоды герпес зостер у иммунокомпетентных пациентов редки: частота их выявления составляет 4 % в Англии и 1,7–5,2 % – в США [1, 14, 15]. Вероятная причина низкого уровня рецидивов заключается в том, что у пациентов с компетентной иммунной системой форсируется клеточный иммунитет после эпизода герпес зостер. Установление события как первичного, так и последующего случаев зостер основывается в основном на зарегистрированных обращениях за медицинской помощью. Однако клинически легкие проявления остаются недиагностированными, если они не сопровождаются сильной болью.

Герпес зостер является значительной нагрузкой для здравоохранения. Он приводит к 2,1 случая госпитализации на 100 тыс. человек в год. Это средняя цифра для всех возрастных групп, однако для более старших пациентов (60 лет и старше) уровень госпитализации составляет 9,3 на 100 тыс., в то время как для возрастной группы 25–59 лет этот уровень всего 1,5 на 100 тыс. [16].

Хотя имеющиеся эпидемиологические данные еще достаточно фрагментарны и касаются лишь части человеческой популяции, проживающей в основном в развитых странах, они позволили

сформировать достаточно полную картину эпидемиологии VZV-инфекции, что, в свою очередь, позволяет более адекватно интерпретировать диагностические данные. Это особенно важно при решении вопроса о наличии инфекционного процесса или его отсутствии на основании серологических данных.

Клинические манифестации первичной VZV-инфекции

Первичная инфекция VZV приводит к развитию *ветряной оспы*, которая в умеренном климате типично наблюдается у детей в возрасте от 1 до 9 лет при уровне заболеваемости 13–16 случаев на 1000 человек в год [17–19]. Болезнь высококонтагиозна, передается воздушно-капельным путем на значительные расстояния. Пик заболеваемости приходится на конец зимы – начало весны [19]. В тропических странах VZV-инфекция наблюдается в более позднем возрасте [20, 21]. У взрослых и даже подростков заболевание протекает более тяжело и может сопровождаться интерстициальными пневмониями.

Ветряная оспа начинается с умеренной лихорадки, недомогания, ухудшения аппетита. Наиболее характерным проявлением ветряной оспы являются высыпания на коже и, иногда, слизистой. Цикл развития высыпаний также довольно специфичен: вначале появляется макула (пятно), которая быстро прогрессирует до папулы, а затем везикулы (пузырька). Последняя может в течение 2–3 дней подсохнуть или превратиться в пустулу с гнойным содержимым и лопнуть с образованием небольшой язвочки. Заживление происходит в течение 1–2 недель, как правило, без образования рубцов. Ветряная оспа считается доброкачественным самоизлечивающимся заболеванием, однако иногда (1 случай на 4000 заболеваний) наблюдаются различные осложнения: ветряночная (вирусная) пневмония, церебральная атаксия, менингит, менингоэнцефалит, васкулопатия, нефрит, артрит, гепатит и др. [22, 23]. Иммуитет после перенесенной ВО считается стойким, едва ли не пожизненным, хотя для персистирующей VZV-инфекции такое понятие вряд ли применимо. Рецидивы ВО, если и не считались чем-то экзквизитным, то уж во всяком случае большой редкостью. Однако в последние годы рецидивирующая ВО стала достаточно частым явлением, причем рецидивы наблюдаются в основном у взрослых через много лет после первичной инфекции. По степени выраженности и длительности процесс не уступает первичной инфекции. В настоящее время нет данных, позволяющих уточнить, является ли повторное заболевание ВО истинным рецидивом или же наблюдается реинфекция другим штаммом вируса, к которому у пациента нет иммунитета.

Клинические манифестации VZV-реактивации

Опоясывающий герпес

Опоясывающий герпес (ОГ) поражает только в США около 1 млн человек в год. Большинство пациентов старше 60 лет или иммуносупрессированы [7–10, 21, 22]. Ежегодный уровень заболеваемости составляет 5–6 случаев на 1000 человек в возрасте свыше 60 лет с повышением до 8–11 случаев на 1000 человек в возрасте свыше 70 лет [8]. В отличие от ветряной оспы при ОГ сезонный пик заболеваемости отсутствует. Развитие ОГ связывают с возрастным ослаблением иммунной защиты или приобретенным иммунодефицитом при интеркуррентных тяжелых заболеваниях, например, злокачественное новообразование, трансплантация органов, СПИД [11]. Не удивительно, что у молодых, внешне здоровых индивидуумов ОГ может быть первой манифестацией ВИЧ-инфекции [12]. Интересно также, что ветряная оспа в детстве предрасполагает к раннему появлению ОГ [13].

Выделяют следующие клинические формы болезни: ганглиокожные, ушные и глазные, гангренозную, ОГ с поражением вегетативных ганглиев, менингоэнцефалитическую, диссеминированную. Наиболее распространенная ганглиокожная форма болезни начинается остро с лихорадки, парестезий и болей в местах будущих высыпаний. Локализация болей и сыпи соответствует пораженным нервам (чаще межреберным) и имеет опоясывающий характер. Через несколько дней появляется односторонняя инфильтрация и гиперемия кожи, на которой вскоре образуются везикулярные пузырьки, заполненные вначале серозным, а затем мутным содержимым. Везикулы обычно засыхают в течение 10 дней, после чего повреждения кожи теряют контагиозность. У большинства пациентов исчезновение кожных повреждений сопровождается уменьшением болей вплоть до их полного исчезновения через 4–6 недель.

Локализация и распределение ОГ различно. VZV может поражать любую часть нервной системы. Типичными участками являются грудная клетка, лицо. При этом высыпания располагаются по ходу ветвей тройничного нерва (на слизистых оболочках глаза, носа, на коже лица). При глазной форме, которая встречается в 10–20 % случаев, часто наблюдаются специфический вирусный кератит, образование рубца и потеря зрения. Ранними симптомами этой формы поражения является появление везикул на кончике, крыльях или основании носа (симптом Хатчинсона). Вовлечение зрительного нерва с последующим оптическим невритом и невритом наблюдается значительно реже. Вовлечение максиллярного и мандибулярного участков тройничного нерва может вызвать остеонекроз и спонтанное выпадение зубов.

Вирусное поражение седьмой пары черепных нервов вызывает слабость или паралич лицевой мускулатуры с высыпаниями во внешнем слуховом канале, переднелатеральной поверхности языка или твердого неба. Эрозии в этих местах часто остаются незамеченными. Комбинация пареза faciалиса и высыпаний в слуховом канале составляют синдром Рамсея Ханта (Ramsay Hunt) [24]. Хотя этот синдром традиционно определяется как паралич моторных нейронов лицевого нерва, у пациентов также наблюдается шум в ушах, потеря слуха, тошнота, рвота и нистагм, что указывает на поражение и восьмой пары черепных нервов, проходящих в общем костном лицевом канале. Изредка вовлекаются V, VI, IX и X пары. По сравнению с параличом Белла (Bell, периферический паралич лицевого нерва без высыпаний) у пациентов с синдромом Рамсея Ханта часто наблюдается более серьезная клиническая картина лицевого паралича с меньшей вероятностью полного восстановления [25]. К тому же вызванный VZV паралич лицевого нерва может развиваться в отсутствие высыпаний [26].

Результатом высыпаний в шейном или поясничном отделах является слабость в руках или ногах соответственно. Шейный ОЛ может привести к ослаблению функции диафрагмы. Слабость стенки живота вследствие торакальной формы ОГ может вызвать грыжу передней брюшной стенки.

У некоторых пациентов со значительными нарушениями Т-клеточного звена иммунной системы наблюдается диссеминация. Системная диссеминация обычно сопровождается кожными повреждениями с вовлечением легких, печени и мозга. При этом смертность колеблется от 5 до 15 %, причем пневмония является наиболее частой непосредственной причиной смерти [27]. Неврологические осложнения ОЛ включают острые или хронические энцефалиты, миелиты, асептические менингиты, полирадикулиты, ретиниты, двигательную нейропатию, синдром Гвиллаин-Барре (Guillain-Barre), гемипарезы и периферические нервные параличи [28]. Более общие осложнения включают бактериальную

суперинфекцию *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*, рубцевание или гиперпигментацию.

ОГ обычно диагностируется клинически по продромальным болям, характерной сыпи и типичному ее расположению. Однако при расположении группы пузырьков на гениталиях или вокруг рта можно предполагать и другие возможности: герпетический дерматит, пузырчатку, кандидоз, контактный дерматит, укусы насекомого, лекарственный дерматит. Хотя выделение вируса в культуре тканей является арбитражным тестом, наиболее частым диагностическим тестом на практике является выявление вирусной ДНК при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Кроме того, используются иммуноферментный, гистохимический анализ и др.

Лечение острого эпизода ОГ

Целью лечения является подавление симптомов и предотвращение осложнений. Выбор лечебных мероприятий включает противовирусную терапию, кортикостероиды, обезболивающие. Лечебная тактика зависит от возраста и иммунного статуса пациента. Для лечения иммунокомпетентных индивидуумов моложе 50 лет противовирусные препараты (фамцикловир, орально по 500 мг трижды в день, или валацикловир, по 1 г трижды в день, в течение 7–10 дней) не требуются. Однако их использование ускоряет выздоровление, сокращает продолжительность болей, снижает риск развития осложнений, прежде всего постгерпетической невралгии (ПГН) [29]. Иммунокомпетентным индивидуумам старше 50 лет, особенно при офтальмологической локализации и синдроме Рамсея Ханта, рекомендуется назначать как анальгетики, так и противовирусные средства в указанной дозировке. Дополнительно для уменьшения воспалительного процесса рекомендуется преднизон в дозе 1 мг/кг массы тела в день в течение 5 дней. Хотя кортикостероиды не влияют на возникновение ПГН, комбинация их с противовирусной терапией снижает тяжесть заболевания и продолжительность острых симптомов. Поскольку применение кортикостероидов часто сопровождается нежелательными побочными эффектами, их применение следует ограничивать тяжелыми случаями, а также в случаях отсутствия противопоказаний. При наличии проблем в иммунной системе, особенно Т-клеточном ее звене, ацикловир следует вводить внутривенно в дозе 10 мг/кг три раза в день или по 60 мг орально не менее 7 дней.

Постгерпетическая невралгия

ПГН является изнуряющим осложнением ОГ. Около 40 % всех больных старше 60 лет хорошо знакомы с ПГН. Риск осложнения возрастает с возрастом. В большом, хорошо документированном исследовании показано, что уровень ПГН возрастает с 5 % у пациентов моложе 60 лет до 10 % у лиц в возрасте 60–69 лет и до 20 % у лиц в возрасте 80 лет и старше [30]. ПГН характеризуется постоянной, сильной или стреляющей болью, которая продолжается от 3 мес. до 1 года после исчезновения высыпаний. Патогенез боли точно не известен. Две существующие гипотезы не исключают друг друга. Предполагается, что происходит либо повреждение ганглиолярных нейронов, либо в ганглиях продолжается продуктивная фаза инфекции, хотя и на низком уровне, что подтверждается обнаружением вирусной ДНК и белков в мононуклеарах крови многих пациентов с ПГН [31]. К тому же противовирусное лечение при этом осложнении часто оказывается эффективным [32]. Боль часто бывает перемежающейся и не коррелирует с внешним стимулом. Парадоксально, что область с нарушенной тактильной чувствительностью может быть связана с болевым

синдромом. Легкое прикосновение или трение одежды часто ощущается как сильная боль – феномен, известный под названием *аллодиния*. Часто боли при ПГН наблюдаются во сне. Многие пациенты не понимают, почему боли продолжаются после исчезновения сыпи, и часто расценивают это как проявление слабости характера. Необходимость психологической помощи пациентам в этих случаях очевидна.

Хотя ПГН не угрожает жизни, схемы лечения, гарантированно снимающие болевой синдром, отсутствуют. Для эффективной терапии необходим комплексный и системный подход, который позволит соответствующим образом оценить преимущество и побочные эффекты каждого препарата. Если лечение начато двумя препаратами одновременно, и при этом обнаруживаются нежелательные эффекты, возможно, следует отменить оба средства. Другой общий принцип – лечение следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением вплоть до достижения обезболивающего эффекта или появления нежелательных реакций. Комплексное лечение ПГН включает топические препараты, антидепрессанты, противоэпилептические, опиаты.

Из *топических* агентов, используемых при лечении ПГН, следует упомянуть прежде всего лидокаин и капсаицин. Лидокаин в виде 5 % раствора в аппликациях может применяться с экспозицией до 24 ч. Препарат эффективно снижает чувствительность болевых рецепторов при минимальных нежелательных воздействиях, а ткань примочки защищает кожу от грубой одежды. Хотя капсаицин также продемонстрировал эффективность при лечении ПГН, сопутствующее повышение термической чувствительности ограничивает его применение. *Трициклические антидепрессанты* (ТЦА) типа amitриптилин, нортриптилин являются составной частью комплексного лечения ПГН. К сожалению, применение ТЦА часто осложняется различными антихолинергическими побочными эффектами, включая сердечную аритмию. Менее эффективными, но более безопасными являются ингибиторы реутилизации серотонина и норэпинефрина, такие, как дулоксетин или венлафаксин. Обязательно также применение противоэпилептических препаратов. Широко используется габапентин по 300 мг в день с постепенным повышением дозы до максимальной 3600 мг в день в три приема [33]. Может использоваться также прегабалин в начальной дозе 50 мг три раза в день орально с постепенным повышением дозы до 300 мг в день. В такой дозе препарат применяется в течение 2–4 недель. Исследования показывают эффективность при ПГН противовирусной терапии [32]. Комплексное лечение невралгии дает значительный клинический эффект [34].

VZV-васкулопатия

Васкулопатия является следствием продуктивной вирусной инфекции в больших и малых мозговых артериях, хотя часто протекает без сыпи [35]. У пациентов наблюдаются головная боль, лихорадка, приступы ишемии, фокальные поражения (инсульты). Томография обычно обнаруживает подкорковые ишемические или геморрагические инфаркты. Церебральная ангиография также обнаружила фокальные зоны артериального стеноза или окклюзии. Макроскопически в сером веществе мозга наблюдаются очаговые изменения. Микроскопически вирус обнаруживается в пораженных мозговых сосудах [36]. Вирусное поражение сосудов может развиваться в мозговые аневризмы и геморрагии. В цереброспинальной жидкости обычно обнаруживаются антитела против VZV, а в мозговых сосудах постмортем – вирусная ДНК и антигены [36].

Диагностика VZV-васкулопатии связана с соответствующими клиническими проявлениями и обнаружением маркеров VZV-инфекции

(вирусной ДНК и антител к вирусным белкам). Следует обязательно тестировать спинномозговую жидкость (СМЖ) как на вирусную ДНК, так и на анти-VZV-антитела, поскольку положительная ПЦР-реакция бывает далеко не всегда, что может повлечь ложнонегативный вывод о причинной связи заболевания и VZV. Поскольку VZV-васкулопатии часто протекают без сыпи, все васкулопатии неизвестной этиологии также должны быть тщательно проверены на предмет наличия или отсутствия вируса. Это особенно важно, учитывая, что смертность в отсутствие лечения достигает 25 % [37].

VZV-миелопатия

Известны две клинические картины заболевания. Одна из них – самоограниченный спастический парапарез с или без сенсорных нарушений и проблем со сфинктерами, который носит название постинфекционный миелит. Заболевание развивается у иммунокомпетентных пациентов через несколько дней или недель после острой ветрянки или ОЛ. Медикаментозное лечение обычно не применяется, хотя в более тяжелых случаях показаны кортикостероиды. У пациентов с выраженными иммунодефицитами наблюдается гораздо более тяжелая, прогрессирующая и, часто, фатальная форма VZV-миелита. Наиболее часто встречается комбинация ВИЧ- и VZV-инфекций. Диагноз обычно не представляет затруднений и устанавливается на базе серологических (анти-VZV IgG) и/или молекулярных (ПЦР) данных анализа СМЖ. К тому же процесс часто сопровождается герпетической сыпью. У этих пациентов вирус обнаруживают в паренхиме мозга и нервных корешках. Недавно было показано, что вирус может вызывать инфаркты спинного мозга [38]. Ранний диагноз и интенсивная противовирусная терапия обычно дают благоприятный эффект даже при наличии серьезных проблем в иммунной системе.

VZV-ретинопатия

Индукцированный вирусом ОЛ некротический ретинит может протекать в виде двух клинических синдромов: острый некроз сетчатки (ОНС) и прогрессирующий наружный некроз сетчатки (ПННС).

ОНС наблюдается как у иммунокомпетентных, так и иммунокомпрометированных пациентов. Больные жалуются на периорбитальные боли, затуманенное зрение, потерю периферического видения. Некроз фокальный, четко отграниченный от здоровых тканей, расположенный позади больших височных сосудистых дуг. Отличительной чертой этой окклюзивной васкулопатии является выраженное внутриглазное воспаление передней камеры глаза и хрусталика. В лечении ОНС хорошие результаты достигнуты комбинацией внутривенного ацикловира, стероидов и аспирина с последующим приемом ацикловира орально [39].

Причиной ПННС является почти исключительно вирус ОГ. VZV-ДНК, антигены и инфекционные вирусные частицы обнаруживаются в стекловидном теле, клетках сетчатки и некротических массах, выделенных из мозга. Развивается ПННС у больных с серьезными иммунодефицитами (СПИД, иммуносупрессия), в 1 мм³ крови которых количество CD4+ Т-клеток меньше 10. ПННС обычно предшествуют ретробульбарный неврит зрительного нерва, асептический менингит, закупорка центральной артерии сетчатки или офтальмогерпес. Пациенты внезапно чувствуют болезненную потерю зрения, сокращение полей зрения, сопровождающееся отслойкой сетчатки. В отличие от ОНС воспалительный процесс в передней камере и хрусталике незначительный. Морфологически наблюдаются множественные очаговые, дискретные поражения, начинающиеся во внешних слоях

периферических областей сетчатки. Позднее, с развитием болезни в процесс вовлекаются и внутренние слои сетчатки. Характерны ретинальные геморрагии.

К сожалению, даже своевременная диагностика и немедленное начало лечения ПННС внутривенными инъекциями ацикловира не всегда эффективно предотвращают глубокие повреждения и отслойку сетчатки. Возвратная VZV-ретинопатия часто наблюдается по окончании противовирусного лечения.

Герпетиформный ганглиолит

Причина герпетиформного ганглиолита (ГГ) – реактивация VZV. Большинство врачей обозначают этим термином редкие случаи хронических корешковых болей без высыпаний, но с вирусологическими признаками реактивации вируса. Это одно из проявлений широкого спектра VZV-инфекций, протекающих без кожных поражений. В случаях длительных корешковых болей (радикулит) и других неврологических симптомов необходимо проведение вирусологического анализа. Анализы должны включать тесты на анти-VZV IgG и ПЦР на вирусную ДНК в СМЖ и мононуклеарах крови. Следует отметить значительные перекресты в клинической картине, диагностике и лечении ГГ и ПГН.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОЛ И ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Поскольку патогенез ОЛ и возвратного герпеса имеет ряд общих звеньев, возможны диагностические ошибки, что делает необходимым дифференцировать эти заболевания (табл. 1) [40]. При поражении как HSV, так и VZV устанавливается латентная инфекция в сенсорных нейронах. Однако чувствительные нейроны, первично инфицированные HSV, локализируются в основном в ганглиях первой-второй ветви тройничного нерва и крестцовых ганглиях. В результате основные эпизоды возвратного герпеса захватывает эти анатомические области. Напротив, латентно инфицированные VZ-вирусом нейроны находятся практически во всех чувствительных ганглиях. В то же время частота появления сыпи при ОГ на отдельных дерматомах соответствует плотности повреждений кожи при ВО. Таким образом, при ОГ часто вовлекаются первая ветвь тройничного ганглия и дерматомы корпуса [40].

Полагают, что во время реактивации HSV не размножается и не распространяется, ограничиваясь пределами нейрона, в котором он реактивируется. Во время возвратного транспорта вируса по чувствительному нерву к коже развиваются повреждения в области, которую иннервирует этот индивидуальный нейрон, т. е. вовлекают только небольшую часть дерматома. Удивительным представляется тот факт, что нейроны, в которых происходит реактивация латентного HSV, не погибают в результате этого процесса, а остаются живыми и позволяют вирусу реактивировать повторно. Таким образом, множественные эпизоды реактивации HSV (например, herpes labialis) обычно вовлекают те же самые анатомические образования.

С другой стороны, обострения ОГ, вызванные VZV, обычно различны у иммунокомпетентных индивидуумов и редко поражают те же самые дерматомы [40]. Реактивация VZV не ограничивается единственным нейроном. Вирус распространяется на весь ганглий, инфицируя множество нейронов. В дальнейшем он достигает кожи через аксоны многих нейронов, вызывая высыпания на большей части дерматома. Реактивация латентного VZV также серьезно повреждает ганглий, что приводит к ганглиолитам и развитию ПГН [40].

Возвратный герпес почти никогда не связан с потерей чувствительности или ПГН. Многие индивидуумы переживают за жизнь сотни эпизодов реактивации латентного герпеса без потери чувствительности или ПГН.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика обострений VZV – и HSV-инфекций

Характеристика	ОГ (VZV)	Рецидивирующий герпес (HSV)
Место латентной инфекции	Сенсорные нейроны всех сенсорных ганглиев	Сенсорные нейроны тройничного и крестцового ганглиев
Экспрессия вирусных генов во время латенции	Синтезируется несколько «предранних» (IE) и «ранних» (E) вирусных белков	Вирусные белки не синтезируются. Появляются лишь латентно-ассоциированные транскрипты (LAT)
Симптоматическая реактивация латентного вируса	Нечастая (те же самые дерматомы вовлекаются редко)	Частая (обычно вовлекаются те же самые дерматомы)
Асимптоматическая реактивация с асимптоматическим распространением вируса	Не наблюдается	Частая
Часть поражаемых сыпью дерматомов	Большая (чувствительные поля многих нейронов)	Небольшая (часто – сенсорное поле единственного нейрона)
Последствия реактивации латентного вируса	Выраженный ганглиолит и гибель нейронов	Патология ганглиев и гибель нейронов не наблюдаются
Постгерпетическая невралгия	Очень часто	Крайне редко
Частота симптоматической реактивации	Увеличивается с возрастом (и временем после первичной инфекции)	Уменьшается с удлинением времени после первичной инфекции

Вирусы простого герпеса и ОГ отличаются эпидемиологически, в частности, по их роли в бессимптомных инфекциях и бессимптомной диссеминации вируса [40]. Значительная часть первичной и рекуррентной HSV-инфекций являются бессимптомными. Следовательно, оральный или генитальный перенос вируса также обычно происходит бессимптомно.

Напротив, как первичная, так и возвратная VZV-инфекции сопровождаются четкими симптомами. Бессимптомное распространение VZV не характерно [40]. Восприимчивые индивидуумы заражаются ветряной оспой воздушно-капельным путем от больного с клиническими симптомами ветряной оспы или ОГ, становящегося контагиозным за 1–2 дня до появления кожных высыпаний. Только около 4 % всех случаев ветряной оспы протекают в клинически стертом виде и поэтому не диагностируются.

Механизмы латентности вирусов ОГ и ПГ также различны, и эти различия могут иметь значительное клиническое значение [40]. Нейроны, латентно инфицированные HSV, экспрессируют уникальный класс вирусных РНК молекул, LAT, но не экспрессируют вирусных белков. В результате иммунная система хозяина не может распознать нейроны, латентно инфицированные HSV. Напротив, нейроны, латентно инфицированные VZV, экспрессируют несколько IE- и E-белков. Поэтому,

в принципе, иммунная система хозяина способна распознавать латентно инфицированные вирусом ОГ нейроны и ограничивать реактивацию. К тому же, размножение VZV после реактивации и его распространение в пределах ганглия обеспечивает дополнительную мишень для иммунного ответа, что ограничивает репликацию и распространение вируса и предотвращает развитие ОЛ даже после реактивации латентного вируса. Хорошо известный болевой синдром без высыпаний является примером такого ограничения реактивации и распространения вируса.

Анти-VZV вакцина

Первой лицензированной для применения у людей живая анти-VZV вакцина была получена в 1971 г. в Японии из дикого типа вируса (родительский штамм), который был выделен от больного ВО 3-летнего мальчика по имени Ока (отсюда название – вакцина Ока). Родительский штамм был аттенуирован классическим методом выращивания вируса в нестандартной культуре клеток при низкой температуре [6]. В дальнейшем Merck и GlaxoSmithKline разработали свои собственные формы анти-VZV вакцины Ока, известные под названиями Varivax™ и Varilrix™. Эти вакцины широко используются для иммунизации детей в США и других странах. Первая из них зарегистрирована в Украине. Применяется она по эпидпоказаниям. В Великобритании вакцина Ока лицензирована для применения у серонегативных медработников. Средняя вакцинальная доза для детей в США составляет 1350 бляшкообразующих единиц (БОЕ). Хотя живая ослабленная вакцина представляется безопасной (число нежелательных побочных эффектов вакцинации и плацебо составляет около 1,4 %) и достаточно эффективной (вакцинация снижает общее число случаев ВО на 85 %, а среднетяжелых случаев – на 95–100 %), ее широкое применение ограничивается не только высокой стоимостью. Показано, что заболеваемость ВО и ОГ характеризуется реципрокным соотношением. Иными словами, уменьшение заболеваемости ВО, вызванное программой широкой иммунизации детей против VZV, может привести к росту заболеваемости ОГ взрослых. Более перспективным кажется иммунизация взрослых. В крупном (38546 не болевших ВО взрослых от 60 лет и старше), рандомизированном (по двум возрастным группам – 60–69 лет и 70 лет и старше), проспективном (свыше 30 лет) испытании анти-VZV вакцины показано, что она снижает заболеваемость ОГ на 51,3 %, ПГН – на 66,5 % [41]. С 2006 г. в США разрешено применять вакцину VZV-позитивным лицам старше 60 лет в дозах от 18700 до 60000 БОЕ. Учитывая тот факт, что вакцинация индуцирует у детей и взрослых стойкий клеточный и гуморальный иммунитет, в США рассматривается возможность применения двухдозовой схемы иммунизации в детском возрасте [42].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ VZV-ИНФЕКЦИИ

Структура вирусных частиц и генома

Вирусный геном, представленный линейной двухнитчатой молекулой ДНК, окружен нуклеокапсидом, состоящим из 162 капсомеров, образующих икосэдрическую структуру диаметром 80–120 нм. Эта структура погружена в липидную клеточную мембрану. Пространство между нуклеокапсидом и оболочкой заполнено аморфным белковым тегументом. Вирусные частицы плеоморфны, имеют диаметр 150–200 нм. VZV обладает цитопатическим действием на культуру клеток, формируя крупный многоядерный синцитий, однако без массивной продукции вируса. VZV имеет наименьший среди герпесвирусов геном – 124884 п. н. В базе данных Национального центра биотехнологической

информации (NCBI) содержатся полные последовательности 22 независимых изолятов.

Как и другие герпесвирусы человека, геном прототипного VZV состоит из двух основных областей, соединенных ковалентно-уникальной длиной (U_L) и уникальной короткой (U_S), каждая из которых ограничена инвертированными повторяющимися последовательностями – терминальными (TR) и внутренними (IR). Длинный фрагмент содержит 104836 п. н. и фланкирован короткими инвертированными повторами, TR_L и IR_L , размером примерно 88 п. н. Короткий фрагмент включает 5232 п. н. и фланкирован большими инвертированными повторами, TR_S и IR_S , величиной приблизительно 7320 п. н. каждый. Вирусный геном стабилен, уровень мутаций составляет 0,00063 на нуклеотид. Стабильность и однородность генома предполагает, что изоляты вируса из разных географических областей не подвергаются значительным мутациям при их культивировании в лабораторных условиях.

Анализ генома позволил идентифицировать 71 открытую рамку считывания (ORF), начиная с левого конца вирусного генома. ORF 62, 63 и 64 картируются в пределах внутреннего повтора (IR) короткого сегмента VZV. Дубликаты этих последовательностей (хотя и в обратной ориентации) находятся внутри терминального повтора (ORF 71, 70 и 69 соответственно).

ORF 42 и 45 могут быть экзонами того же самого транскрипта размером примерно 5,7 т. п. н. Вместе с недавно обнаруженными двумя новыми VZV-генами (ORF 9A и 33,5) общее предсказанное число уникальных генов в вирусном геноме, таким образом, составляет 70. При продуктивной инфекции в культуре клеток обнаруживаются транскрипты всех предсказанных ORF, в то время как при латентной инфекции транскрибируется менее 10 % ORF VZV.

Вирусный геном содержит восемь ORF, каждая из которых кодирует один из вирусных гликопротеинов: gE, gB, gH, gI, gC, gL, возможно, gM и недавно открытый gK. Гликопротеины (ГП) играют критическую роль в прикреплении вируса и проникновении в клетку. Кроме того, они входят в состав мембраны вириона и образуют гомо- или гетеродимеры с другими ГП, задействованными на разных этапах инфекционного процесса.

Механизм, посредством которого VZV инфицирует мононуклеары периферической крови (МПК), остается неясным, также, как трафик VZV из инфицированных МПК в эпителиальные клетки кожи. Возможные варианты включают миграцию интактных VZV-инфицированных МПК из капилляров в кожу, перемещение вируса из МПК в клетки эндотелия капилляров с последующей репликацией и распространением среди прилегающих эпителиальных клеток.

Транскрипты генов всех альфа-герпесвирусов, включая VZV, классифицируются на три кинетические группы: предранние (IE), ранние (E) и поздние (L). IE-гены транскрибируются в отсутствие синтеза белка *de novo* и регулируют транскрипцию ранних и поздних генов. Начало транскрипции ранних генов предшествует репликации вирусной ДНК. Транскрипция ранних генов индуцируется продуктами IE- и E-генов, которые участвуют в репликации вирусной ДНК и накапливаются в присутствии ингибиторов синтеза ДНК. Поздние белки, которые включают основные структурные белки капсида, транскрибируются в последнюю очередь, а их синтез блокируется ингибиторами синтеза ДНК. Гликопротеины gC и gI кодируются ORF 62 и 63 и выполняют функцию предранних транскрипторов (IE62 и IE63 соответственно). Вместе с серинтреонинкиназой, кодируемой ORF 47, они принимают участие в репликации VZV. Во время продуктивной инфекции транскрипты картируются во всех областях генома, не образуя кластеров.

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА

Проникновение вируса в клетку

Слияние вируса и клетки – основной этап инфекции новой клетки и распространения вируса. Однако вначале вирус взаимодействует с гепаринсульфатными остатками протеогликанов на поверхности клетки. Это взаимодействие опосредуется молекулами gB, gH, gI, внедренными во внешнюю оболочку вируса. Вслед за присоединением к клетке остатки маннозо-6-фосфата (Man-6-P), присутствующие в олигосахаридных цепях эктодоменов вирусных гликопротеинов, взаимодействуют с Man-6-P-рецепторами (MPR) на поверхности клетки хозяина и инициируют пенетрацию вируса. Слияние вирусной и клеточной оболочек высвобождает белки вирусного тегумента в цитоплазму клетки хозяина. После этого утративший оболочку вирусный нуклеокапсид сливается с внешней ядерной мембраной. Это приводит к попаданию вирусного генома в ядро и образованию эписомы – кольцевой формы вирусной ДНК.

Репликация вирусной ДНК, сборка и внутриклеточный транспорт вирионов

На 3'-концах U_L- и U_S-сегментов VZV-генома имеются однонуклеотидные расширения, лигирование которых обеспечивает циркуляризацию генома после проникновения в ядро [93]. Репликация инициируется с одного из двух локусов источников репликации (Ori_s) путем связывания продукта ORF51 с другими клеточными факторами после связывания одной из ДНК нитей источника с продуктом ORF29. Оставшиеся репликативные белки затем рекрутируются к источнику репликации, в минус-нити ДНК появляется разрыв (nick) и включается механизм кольцевой репликации. В результате образуются конкатамеры вирусной ДНК, соединенные по типу голова-хвост, которые далее расщепляются на типичные геномные молекулы стандартной длины перед упаковкой в нуклеокапсиды.

После сборки в ядрах незрелые (безоболочечные, не содержащие тегумента) вирионы почкуются сквозь внутреннюю ядерную мембрану, приобретая временную оболочку, и попадают в перинуклеарную цистерну, являющуюся продолжением эндоплазматического ретикулума (ЭР). Здесь первичная оболочка сливается с мембраной ЭР, нуклеокапсид вновь обнажается и поступает в цитозоль.

Вирусные ГП синтезируются в грубом ЭР (ГЭР) и транспортируются в комплекс Гольджи независимо от собранных нуклеокапсидов. После транскрипции мРНК ГП переносится из ядра в цитоплазму, где она транслируется на полирибосомах, ассоциированных с ГЭР. Синтезированные полипептиды ГП пересекают затем мембрану ГЭР и проникают в люмен ГЭР. В процессе миграции пептиды гликозилируются и фосфорилируются, приобретая маннозо-6-фосфат. Затем вирусные ГП транспортируются к аппарату Гольджи (АГ).

Перенос гликопротеинов к аппарату Гольджи

Для транспорта к АГ некоторые ГП используют специфические олигопептиды в их цитоплазматических хвостах. Для gE, gB и gI такими олигопептидами являются AYRV и богатый кислыми аминокислотами олигопептид YSRV [44], а также пара YMTL-TIREE соответственно [45]. Другие ГП для транспорта к АГ используют шаперонные свойства ряда вирусных и клеточных белков. Белки-шапероны используются также для транспорта некоторых вирусных ГП к внешней клеточной мембране и обратно к АГ, где они включаются в новые вирионы.

Для переноса gE и gI к АГ используются оба этих механизма. Комплекс этих гликопротеинов формирует Fc-рецептор на поверхности

инфицированных клеток. Образованию комплекса способствует выход gI из ГЭР и перемещение его к АГ. При отсутствии gI инфицированные клетки снижают образование синцития и уменьшают продукцию зрелых форм gE [46].

Сборка вирионов и их выход из клетки

По достижении АГ ГП концентрируются на вогнутой мембране специализированной цистерны. Сегрегация ГП осуществляется путем взаимодействия между белками либо между самими ГП с образованием крупных мембранных комплексов. Белки тегумента, которые синтезируются свободными полирибосомами в цитозоле и не имеют сигнальных последовательностей для АГ, связаны с цитоплазматическими хвостами вирусных ГП и, как полагают, переносятся таким образом к АГ. gI содержит сигнал связывания его с АГ, что приводит к перемещению его вместе с белком тегумента, который кодируется ORF10, к АГ. Сборка тегументных белков происходит в ходе сложной сети белок-белковых взаимодействий, зависящих от нескольких этапов фосфорилирования белка тегумента. Вирусные нуклеокапсиды соединяются с ГП и тегументом, в то время как мешки АГ оборачиваются вокруг нуклеокапсидов, производя зрелые вирионы. Богатая VZV ГП вогнутая часть АГ цистерны становится вирусной оболочкой. Мембрана вогнутой части обогащена клеточными белками, такими, как рецепторы маннозы, и ограничивает транспортные везикулы, примыкающие к созревшим вирионам.

Накопление MPR на мембране выпуклой части цистерны приводит к формированию альтернативного пути вирусных частиц к эндосомам, где вирионы разрушаются. Обогащенные MPR везикулы аппарата Гольджи разделяются в основном на поздние эндосомы и VZV-несущие вакуоли, которые содержат кислую лизосомальную фосфатазу. В результате этого процесса дегградации вирионов в эндосомах на плазматической мембране появляются полиморфные, частично разрушенные вирионы и ингибируется продукция бесклеточного вируса. Основная же часть вирионов переносится на клеточную поверхность в цитоплазматических вакуолях, которые проходят через клеточную мембрану и диспергируют бесклеточный вирус на поверхности клетки. Детали механизма приобретения нуклеокапсидом оболочки, ее удаления и смены, а также прохождения растущих вирионов через цитоплазму внутри цитоплазматических вакуолей и приобретения вирусных ГП в процессе взаимодействия с комплексом Гольджи во многом определяются особенностями клетки хозяина. В конечном итоге вакуоли, содержащие зрелые вирионы, сливаются с внешней плазматической мембраной, высвобождая вирус на поверхность клетки.

Распространение вируса от клетки к клетке

VZV способен оккупировать примыкающие клетки эпидермиса, индуцируя слияние инфицированных клеток с несколькими неинфицированными соседними клетками [47]. Это приводит к образованию синцития, гигантских многоядерных клеток, уже через 30 ч после инфекции [48]. За слияние клеток и последующее распространение вируса отвечает квартет ГП VZV (gH, gL, gE, gB), состоящий, по-видимому, из двух функциональных пар: gH-gL и gB-gE. Внутри пары ГП действуют сингенно. Фузогенная активность gH и gB проявляется только в присутствии второго члена пары, действующего, вероятно, в качестве активатора [48]. Показано, что наиболее важным для слияния клеток, образования межклеточных переходов и распространения вируса является gE [49]. Совместно с адгезивным белком ZO-1 gE усиливает межклеточный контакт и образование цитоплазматического мостика.

Кроме того, gE функционирует как Ca^{2+} -независимый адгезивный белок. Его большой внеклеточный домен способен связываться с лигандом на клеточной мембране инфицированной клетки проксимально от инфицированной.

Латентность

После первичной VZV-инфекции, клиническим проявлением которой является ветряная оспа, вирус, содержащийся в больших количествах в герпетических высыпаниях, проникает в окончания чувствительных нервов в коже, перемещается по этим нервам к дорсальным корешковым и краниальным чувствительным ганглиям, в нейронах которых устанавливается пожизненная персистенция вируса, т. е. латентная инфекция. Соответственно нервные ганглии каждого, перенесшего ветряную оспу, содержат нейроны, латентно инфицированные VZV. Это означает, что они содержат геномную вирусную ДНК, но не инфекционный вирус.

Этот латентный вирус случайным образом реактивирует, преимущественно в одном чувствительном нейроне, вызывая ОГ. Реактивированный вирус размножается и распространяется в пределах ганглия, инфицируя дополнительные нейроны и глиальные клетки, что вызывает интенсивный воспалительный ответ и некроз нейронов. Вирус затем перемещается вспять от сенсорных ганглиев к коже, где вызывает характерные дерматологические повреждения [7, 8]. Кожные повреждения при ВО и ОГ морфологически идентичны: и те и другие содержат гигантские многоядерные клетки (синцитий) с эозинофильными внутриядерными тельцами. Географически сыпь при ОГ односторонняя и ограничена тем дерматомом, который иннервируется ганглием, содержащим реактивированный вирус. Кроме того, сыпь при ОГ содержит плотную группу везикул на участке гиперемизированной кожи, в то время как при ВО сыпь распределяется хаотически. Это отражает различный характер распространения вируса: аксонный транспорт вируса к коже при ОГ и с кровью (виремия) – при ВО.

Гипотеза, согласно которой VZV может устанавливать латентную инфекцию в чувствительных ганглиях, была впервые предложена Head и Campbell [50] и вскоре стала общепризнанной. Латентная вирусная ДНК находится в кольцевой или конкатамерной (конец в конец) форме в 1–7 % всех нейронов ганглия в количестве 2–9 копий на клетку, что соответствует 30–3500 копий вирусной ДНК на 100 нг/ДНК ганглия. Имеются данные, что вирусная нагрузка не остается постоянной, а меняется в зависимости от возраста и иммунного статуса.

В латентно инфицированных ганглиях идентифицированы транскрипты IE-генов 63 и 63 и E-генов 21, 29, 18 и 66, из которых транскрипт гена 63 представлен в наибольшем количестве [51]. Хотя эти белки при продуктивной инфекции локализованы в ядре, во время латентной инфекции их находят только в цитоплазме инфицированных нейронов [51]. Почему эти белки не могут попасть в ядро, не известно. Не известно также, происходит ли репликация VZV ДНК во время латентности. Связанные с репликацией транскрипты IE-генов 10 и 61, E-генов 28 и 51, и L-гена 40 в латентно инфицированных клетках не обнаруживаются [52]. Предполагается, что прекращение доступа регуляторных белков в ядро прерывает каскад экспрессии вирусных генов, который обычно ведет к продуктивной инфекции. Накапливаются данные, подтверждающие формирование поликарионов между двумя разными высокодифференцированными типами клеток: нейронами и клетками глии. Если VZV способен оставаться в латентном состоянии не только в нейронах, но и в клетках глии, тогда в этих клетках вирус может укрываться от нейронных триггеров, которые, как известно,

провоцируют реактивацию HSV. Этим можно объяснить, почему VZV реактивируется только раз, в то время как HSV может реактивироваться каждые несколько недель [1].

VZV-ИНФЕКЦИЯ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ ХОЗЯИНА

Норе-Симпсон в 1964 г. опубликовал результаты своих многолетних исследований, касающихся ВО и ОГ [1]. Он указал на спорадический характер ОГ, отсутствие временной зависимости начала заболевания от экзогенного контакта с VZV, обратил внимание на повышение частоты и тяжести заболевания с возрастом и чрезвычайную редкость повторных эпизодов ОГ. Для объяснения этих наблюдений автор предположил, что помимо установления латентной инфекции в сенсорных нейронах ВО индуцирует сильный иммунный ответ, который ограничивает способность латентного вируса к реактивации. Уровень анти-VZV иммунитета постепенно снижается, но периодически подстегивается субклиническими проявлениями, связанными с экзогенной суперинфекцией или реактивацией, которые лимитируются быстро мобилизуемыми системами защиты, препятствуя появлению высыпаний (рис. 4). Такие abortивные случаи часто приводят к появлению боли в соответствующем дерматоме без появления высыпаний. Пожизненное течение VZV-инфекции сопровождается волнообразными изменениями напряженности противовирусного иммунитета. Приобретенный во время течения ВО иммунитет постепенно снижается. Когда он достигает критического порога, происходят реактивация латентного вируса и его продукция в больших количествах. Это приводит к резкому повышению напряженности противовирусного иммунитета, что предотвращает последующие эпизоды и объясняет редкость повторных случаев ОГ у иммунокомпетентных индивидуумов. В дальнейшем принципиальные положения теории Норе-Симпсон нашли свое подтверждение. Было показано, что основным элементом защиты организма хозяина является клеточный иммунитет. В то же время антитела против VZV, которые могут защитить против первичной экзогенной инфекции, т. е. ВО, не играют заметной роли в резистентности к ОГ.

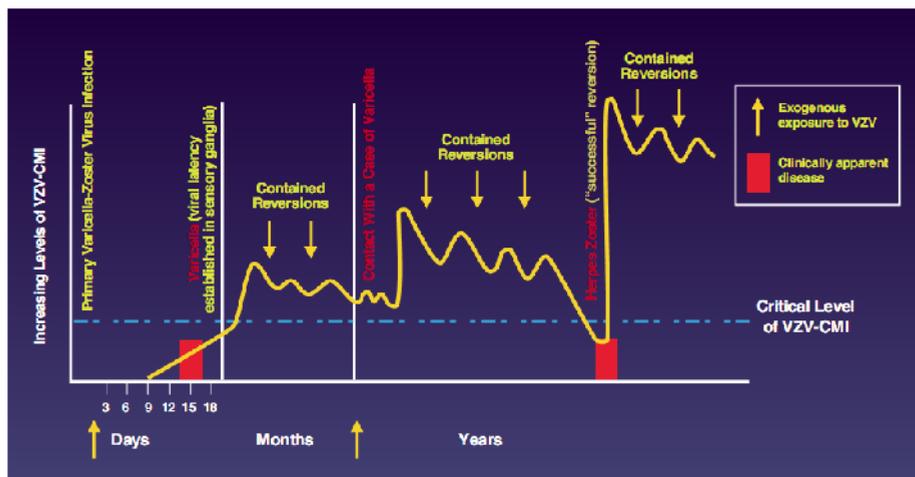


Рисунок 4 – Патогенез рекуррентной VZV-инфекции [1]

Во время первичной инфекции ответы иммунной системы обеспечиваются рестрицированными по МНС I класса CD8+Т-лимфоцитами и рестрицированными по МНС II класса CD4+Т-клетками [53]. Большинство цитотоксических Т-лимфоцитов

(CTL) інструктується CD8+Т-клітками, які розпізнають вірусні пептиди в асоціації з молекулами МНС І класу, в той же час часті VZV-специфічні CTL розпізнають інфіковані клітини-мішені по експонованим на їх поверхні вірусним білкам, зв'язаним з антигенами МНС ІІ класу [54]. CTL розпізнають специфічні вірусні білки, в тому числі ГП VZV gH, gI, gE, gB, трансактиватори IE62, IE63 і білки, кодувані ORF4, 10, 29 [55]. У здорових індивідів клітинний імунітет направлений проти різних ГП. Це дозволяє зробити висновок, що ці білки рівноцінні в індукції імунної відповіді, що дозволяє первинну інфекцію. Раннє включення клітинного протівовірусного імунітету обмежує реплікацію VZV і, як наслідок, спостерігається м'яке перебіг ВО [56]. Навпаки, уповільнений клітинний імунний відповідь, викликаний різного роду імунологічної недостаточністю, призводить до більш серйозного захворювання, включаючи висцеральну диссемінацію вірусу [57].

В ході первинної VZV-інфекції (ВО) в крові пацієнтів визначаються антитіла всіх трьох класів (G, M, A) [58]. Комплемент посилює нейтралізацію вірусу. Протівовірусні АТ здатні також лізувати інфіковані клітини в реакції АТ-залежної опосередкованої клітинної цитотоксичності. Крім того, навіть їх повне відсутство у гамма-глобулінових дітей не викликає ускладнень в перебігу ВО [59].

Здатність VZV до пожизненної, хоча і латентної, інфекції обумовлена рядом факторів, деякі з яких вказані вище. Не останню роль в цьому явленні грає здатність вірусу модифікувати імунні відповіді господаря. Так, VZV здатен інфікувати зрілі дендритичні клітини, які є професійними антигенпредставляючими клітинами, і знизити експресію молекул МНС ІІ класу на їх поверхні. Внаслідок інфекції VZV здатність цих клітин стимулювати проліферацію Т-кліток також значно зменшується [60]. Аналогічний ефект спостерігається при інфекції фібробластів [61]. Вказане дію вірусу, по-видимому, опосередковується через придушення експресії сигнальних білків STAT1 і JAK2, які в нормі активують трансактиватор молекул МНС ІІ класу [61]. Інтерференція з експресією МНС ІІ класу може допомогти реплікації і розповсюдженню вірусу, уникнувши його розпізнавання CD4+Т-клітками. Подібне зменшення експресії молекул МНС І класу спостерігається в результаті інфекції фібробластів і Т-кліток, що допомагає вірусу ускользати від розпізнавання [62]. Відомо, що нейрони не експресують молекули МНС І класу, тому встановлення латентності в цих клітинах є ще одним способом для вірусу уникнути розпізнавання CTL. Крім того, VZV здатен індуктувати апоптоз В- і Т-кліток, моноцитів і фібробластів, але не інфікованих нейронів, забезпечуючи тривалу персистенцію в цих клітинах [63].

КЛІНІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ АСПЕКТИ ІНФЕКЦІЙ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ВІРУСОМ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ ТА ОПЕРІЗУВАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ (VARICELLA ZOSTER)

П. А. Дьяченко,

*Д У «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського
АМН України », м. Київ*

Наведені сучасні дані щодо будови та механізмів патогенезу інфекцій, які викликаються вірусом вітряної віспи та оперізувального герпесу (ВВВ/ОГ, VZV).

Ключові слова: *вірус вітряної віспи, герпес зостер, щеплення проти ВВВ.*

**CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF INFECTIONS
ASSOCIATED WITH VARICELLA ZOSTER VIRUS
AND HERPES ZOSTER (VARICELLA ZOSTER)**

P. A. Dyachenko,

*State Institution "Institute of Epidemiology and Infectious Disease named after
L. V. Gromashevskiy of Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kiev*

Varicella-zoster virus (VZV) is a member of human herpes viruses family which causes varicella, or chickenpox, in children and young adults at primary exposition, and herpes zoster after reactivation of endogenous VZV that has persisted in latent form within sensory ganglia following an earlier episode of chickenpox. In contrast to recurrent herpes simplex, herpes zoster is commonly associated with severe pain. Modern VZV vaccine can protect older adults from herpes zoster and PHN by boosting their waning cell-mediated immunity to VZV.

Key words: varicella zoster virus, herpes zoster, VZV vaccination.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hope-Simpson R. E. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis / R. E. Hope-Simpson // Proc. R. Soc. Med. – 1965. – Vol. 58. – P. 9–20.
2. Schmader K. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? / K. Schmader, S. Studenski, J. MacMillan, S. Grufferman, H. J. Cohen // J. Am. Geriatr. Soc. – 1990. – Vol. 38. – P. 1188–1194.
3. Thomas S. L. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster / S. L. Thomas, J. G. Wheeler, A. J. Hall // BMJ. – 2004. – Vol. 328. – P. 439.
4. Arvin A. M. Varicella-zoster virus: aspects of pathogenesis and host response to natural infection and varicella vaccine / A. M. Arvin, J. F. Moffat, R. Redman // Adv. Virus Res. – 1996. – Vol. 46. – P. 263–309.
5. Ku C. C. Varicella-zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of virus replication by epidermal cell interferon-alpha / C. C. Ku // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 200. – P. 917–925.
6. Takahashi M. Effectiveness of live varicella vaccine / M. Takahashi // Expert. Opin. Biol. Ther. – 2004. – Vol. 4. – P. 199–216.
7. Harnisch J. P. Zoster in the elderly: clinical, immunologic and therapeutic considerations / J. P. Harnisch // J. Am. Geriatr. Soc. – 1984. – Vol. 32. – P. 789–793.
8. Donahue J. G. The incidence of herpes zoster / J. G. Donahue, P. W. Choo, J. E. Manson [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1995. – V. 155. – P. 1605–1609.
9. Oxman M. N. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults / M. N. Oxman, M. J. Levin, G. R. Johnson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2271–2284.
10. Insinga R. P. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database / R. P. Insinga, R. F. Itzler, J. M. Pellissier, P. Saddier, A. A. Nikas // J. Gen. Intern. Med. – 2005. – Vol. 20. – P. 748–753.
11. Gilden D. H. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection / D. H. Gilden, R. J. Cohrs, R. Mahalingam // Viral Immunol. – 2003. – Vol. 16. – P. 243–258.
12. Leppard B. Herpes zoster: an early manifestation of HIV-infection / B. Leppard, A. E. Naburi // Afr. Health. – 1998. – Vol. 21. – P. 5–6.
13. Kakourou T. Herpes zoster in children / T. Kakourou, M. Theodoridou, G. Mostrou [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 1998. – Vol. 39. – P. 207–210.
14. Ragozzino M. W. Population-based study of herpes zoster and its sequelae / M. W. Ragozzino, Melton L. J. III, Kurland L. T., Chu C. P., Perry H. O. // Medicine (Baltimore, Md). – 1982. – Vol. 61. – P. 310–316.
15. Johnson R. W. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia / R. W. Johnson, T. L. Whitton // Expert Opin. Pharmacother. – 2004. – Vol. 5. – P. 551–559.
16. Coplan P. Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella disease / P. Coplan, S. Black, C. Rojas [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2001. – Vol. 20. – P. 641–645.
17. Askalan R. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation / R. Askalan, S. Laughlin, S. Mayank [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 1257–1262.
18. Heininger U. Seroprevalence of varicellazoster virus immunoglobulin G antibodies in Swiss adolescents and risk factor analysis for seronegativity / U. Heininger, C. Braun-Fahrlander, D. Desgrandchamps [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2001. – Vol. 20. – P. 775–778.
19. Wutzler P. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population / P. Wutzler, I. Farber, S. Wagenpfeil [et al.] // Vaccine. – 2001. – Vol. 20. – P. 121–124.
20. Deguen S. Epidemiology of chickenpox in France (1991–1995) / S. Deguen, N. P. Chau, A. Flahault // J. Epidemiol. Community Health. – 1998. – Vol. 52 (Suppl. 1). – P. 46–49.
21. Kilgore P. E. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization / P. E. Kilgore, D. Kruszon-Moran, J. F. Seward [et al.] // J. Med. Virol. – 2003. – Vol. 70 (Suppl. 1). – P. S111–S118.

22. Guess H. A. Population-based studies of varicella complications / H. A. Guess, D. D. Broughton, L. J. Melton // *Pediatrics*. – 1986. – Vol. 78 (Suppl. 4). – P. 723–727.
23. Bramley J. C. Epidemiology of chickenpox in Scotland : 1981 to 1998 / J. C. Bramley, I. G. Jones // *Commun. Dis. Public Health*. – 2000. – Vol. 3. – P. 282–287.
24. Sweeney C. J. Ramsay Hunt syndrome / C. J. Sweeney, D. H. Gilden // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 71. – P. 149–154.
25. Robillard R. B. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients / R. B. Robillard, R. L. Hilsinger Jr., K. K. Adour // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1986. – Vol. 95. – P. 292–297.
26. Furuta Y. Varicella-zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children / Y. Furuta, F. Ohtani, H. Aizawa [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24. – P. 97–101.
27. Locksley R. M. Infection with varicella-zoster virus after bone marrow transplantation / R. M. Locksley, N. Flournoy, K. M. Sullivan [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 152. – P. 1172–1181.
28. Gnann J. W. Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications / J. W. Gnann Jr. / *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186 (Suppl. 1). – P. 91–98.
29. Furuta Y. Early diagnosis of zoster sine herpette and antiviral therapy for the treatment of facial palsy / Y. Furuta, F. Ohtani, Y. Mesuda [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 708–710.
30. Yawn B. P. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster vaccine introduction / B. P. Yawn, P. Saddier, P. Wollan [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2007. – Vol. 82. – P. 1341–1349.
31. Devlin M. E. Peripheral blood mononuclear cells of the elderly contain varicella-zoster virus DNA / M. E. Devlin, D. H. Gilden, R. Mahalingam [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 165. – P. 619–622.
32. Quan D. Improvement of postherpetic neuralgia after treatment with intravenous acyclovir followed by oral valacyclovir / D. Quan, B. N. Hammack, J. Kittelson [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63. – P. 940–942.
33. Rice A. S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study / A. S. Rice, S. Maton // *Pain*. – 2001. – Vol. 94. – P. 215–224.
34. Dubinsky R. M. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. M. Dubinsky, H. Kabbani, Z. El-Chami [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. – P. 959–965.
35. Nau R. Varicella zoster virus-associated focal vasculitis without herpes zoster: recovery after treatment with acyclovir / R. Nau, M. Lantsch, M. Stiefel [et al.] // *Neurology*. – 1998. – Vol. 51. – P. 914–915.
36. Gilden D. H. Varicella zoster virus, a cause of waxing and waning vasculitis: the New England Journal of Medicine case 5–1995 revisited / D. H. Gilden, B. K. Kleinschmidt-DeMasters, M. Wellish [et al.] // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47. – P. 1441–1446.
37. Hilt D. C. Herpes zoster ophthalmicus and delayed contra-lateral hemiparesis caused by cerebral angitis: diagnosis and management approaches / D. C. Hilt, D. Buchholz, A. Krumholz [et al.] // *Ann. Neurol.* – 1983. – Vol. 14. – P. 543–553.
38. Orme H. T. VZV spinal cord infarction identified by diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) / H. T. Orme, G. Smith, M. A. Nagel [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 398–400.
39. Bonfioli A. A. Acute retinal necrosis / A. A. Bonfioli, A. W. Eller // *Semin. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 155–160.
40. Stanberry L. R. Herpes simplex viruses / L. R. Stanberry, M. N. Oxman, A. Simmons. In: Gorbach S. L., Bartlett J. G., Blacklow N. R., eds. *Infectious diseases*. – Philadelphia, Pa : Lippincott Williams & Wilkins; 2004. – P. 1905–1917.
41. Brisson M. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV / M. Brisson, W. J. Edmunds, N. J. Gay // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 70. – P. S31–S37.
42. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults / M. N. Oxman, M. J. Levin, G. R. Johnson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2271–2284.
43. Gershon A. A. Varicella vaccine – are two doses better than one? / A. A. Gershon // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1962–1963.
44. Wang Z. H. Intracellular transport of varicella-zoster glycoproteins / Z. H. Wang [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178. – P. 7–12.
45. Gershon M. D. Role of glycoproteins in varicella-zoster virus infection / M. D. Gershon, A. A. Gershon. – *Contrib. Microbiol.* – 1999. – Vol. 3. – P. 43–60.
46. Mallory S. Mutation analysis of the role of glycoprotein I in varicella-zoster virus replication and its effects on glycoprotein E conformation and trafficking / S. Mallory, M. Sommer, A. M. Arvin // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71. – P. 8279–8288.
47. Montalvo E. A. Assembly and processing of the disulfide-linked varicella-zoster virus glycoprotein gpII (140) / E. A. Montalvo, C. Grose // *J. Virol.* – 1987. – Vol. 61. – P. 2877–2884.
48. Jones F. Role of cytoplasmic vacuoles in varicella-zoster virus glycoprotein trafficking and virion envelopment / F. Jones // *J. Virol.* – 1988. – Vol. 62. – P. 2701–2711.

49. Mo C. Glycoprotein E of varicella-zoster virus enhances cell-cell contact in polarized epithelial cells / C. Mo, E. E. Schneeberger, A. M. Arvin // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 11377–11387.
50. Head H. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization / H. Head, A. W. Campbell // *Brain.* – 1900. – Vol. 23. – P. 353–523.
51. Cohrs R. J. Prevalence and abundance of latently transcribed varicella-zoster virus genes in human ganglia / R. J. Cohrs, D. H. Gilden // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81. – P. 2950–2956.
52. Croen K. D. Patterns of gene expression and sites of latency in human nerve ganglia are different for varicella-zoster and herpes simplex viruses / K. D. Croen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85. – P. 9773–9777.
53. Abendroth A. Immune evasion as a pathogenic mechanism of varicella-zoster virus / A. Abendroth, A. M. Arvin // *Semin. Immunol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 27–39.
54. Huang Z. Specific lysis of targets expressing varicella-zoster virus gpl or gpIV by CD4+ human T-cell clones / Z. Huang [et al.] // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66. – P. 2664–2669.
55. Sandzot-Delvaux C. Varicella-zoster virus IE63, a virion component expressed during latency and acute infection, elicits humoral and cellular immunity / C. Sandzot-Delvaux, A. M. Arvin, B. Rentier // *J. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 178. – P. S43–S47.
56. Asano Y. Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients / Y. Asano [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 152. – P. 863–868.
57. Arvin A. M. Early immune response in healthy and immunocompromised subjects with primary varicella-zoster virus infection / A. M. Arvin [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 154. – P. 422–429.
58. van Loon A. M. Antibody-capture ELISA that use enzyme-labelled antigen for detection of virus-specific immunoglobulin M, A and G in patients with varicella or herpes zoster / A. M. van Loon [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 1992. – Vol. 108. – P. 165–174.
59. Arvin A. M. Clinical manifestations of varicella and herpes zoster and the immune response varicella-zoster virus / In: *The natural history of varicella-zoster virus* (Hyman R., ed.), 1987. – P. 67 – 130, CRC Press, N.-Y., USA.
60. Morrow G. Varicella-zoster virus productively infects mature dendritic cells and alters their immune function / G. Morrow // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 4950–4959.
61. Abendroth A. Modulation of MHC class II protein expression by varicella-zoster virus / A. Abendroth [et al.] // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74. – P. 1900–1907.
62. Abendroth A. Varicella-zoster virus retains MHC class I proteins in the Golgi compartment of infected cells / A. Abendroth [et al.] // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 4878–4888.
63. Hood C. Varicella-zoster virus-infected human sensory neurons are resistant to apoptosis, yet human foreskin fibroblasts are susceptible: evidence for a cell-type-specific apoptotic response / C. Hood [et al.] // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 12852–12864.

Поступила в редакцию 5 октября 2012 г.