

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	7
Предисловие (академик РАН <i>Ф. И. Ершов</i>)	14
Preface	16
Введение	18
Глава 1. Характеристика герпесвирусов (<i>Исаков Д. В., Исаков В. А.</i>)	21
1.1. Классификация и структура вирусов герпеса	21
1.2. Межвидовые рекомбинации между ВПГ-1 и ВПГ-2 штаммами: значение для терапии и создания вакцин	27
<i>Литература</i>	38
Глава 2. Иммунология и патогенез герпеса. Молекулярные аспекты (<i>Исаков Д. В.</i>)	39
2.1. Механизмы репродукции и латентности вирусов простого герпеса	39
2.2. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса: имму- нопатогенез. Реактивация из стадии латентности	44
2.3. Распознавание вирусов простого и опоясывающего герпеса ...	58
2.4. Уклонение распознавания вирусами простого и опоясываю- щего герпеса	65
2.5. Интерфероны и противовирусный статус	72
2.5.1. Эволюция системы интерферонов	72
2.5.2. Проведение сигналов от ИФН I типа	72
2.5.3. Тоническая и индуцированная продукция ИФН I типа ...	79
2.5.4. Ассоциация ISGs с вирусными рибонуклеокомплексами через клеточные факторы	81
2.5.5. Интерферогенный синапс	86
2.5.6. Влияние ИФН I типа на метаболизм	90
<i>Литература</i>	103
Глава 3. Лабораторная диагностика герпеса (<i>Исаков Д. В., Исаков В. А., Архипов Г. С., Волгек И. В.</i>) ...	112
3.1. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций	112
3.2. Технологии лабораторной диагностики вирусных и бактери- альных инфекций	131
3.2.1. Тест-системы ЗАО «ЭКОлаб» для диагностики простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции	131

3.2.2. Новая медицинская технология диагностики TORCH-инфекций (Дробзгенко С. Н., Савицкая А. М., Шипицына Е. В., Шалено К. В., Ткаченко С. Б.)	143
3.2.3. Персонализированная терапия урогенитальных инфекций (Волчек И. В., Петров А. С., Исаков В. А., Архипов Г. С.)	146
3.2.4. Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции у реципиентов почечного трансплантата (Гаранжа Т. А., Суворова П. А., Мосешвили Э. Г., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А.)	152
3.2.5. Клинико-этиологические особенности моно- и смешанных микоплазменных инфекций урогенитального тракта (Егоров А. А., Стуколкина Н. Е., Федюра И. Ф., Волков А. В., Чеботкевич В. Н.)	153
3.3. Рекомендации по забору и транспортировке образцов клинического материала	159
3.4. Основные коммерческие тест-системы для диагностики герпесвирусных инфекций	162
<i>Литература</i>	164

Глава 4. Клиника герпеса (Исаков В. А., Исаков Д. В., Архипова Е. И., Калинина Ю. С., Каспина А. И., Скрипченко Е. Ю., Сурдина Э. Д., Абрамова Н. Е.)	169
4.1. Инфекции, обусловленные вирусами простого герпеса	170
4.1.1. Поражение нервной системы	186
4.1.1.1. Новые механизмы поражения нервной системы вирусами герпеса	191
4.1.1.2. Металлопротеиды и цитокины в патогенезе менингитов (Исаков В. А., Симбирцев А. С., Туркин В. А., Исаков Д. В., Евграфов В. Д., Бисага Г. Н., Макаров В. И.)	194
4.1.1.3. Болезнь Альцгеймера	205
4.1.2. Герпетическая инфекция глаз (Мошетова Л. К., Чернакова Г. М.)	216
4.1.3. Клинико-лабораторная характеристика герпесвирусных инфекций в Великом Новгороде (Архипова Е. И., Архипов Г. С., Азовцева О. В.)	221
4.1.4. Герпес у ВИЧ-инфицированных пациентов (Исаков В. А., Степанова Е. В.)	230
4.1.5. Мезенхимальная дисплазия, остеохондроз позвоночника и герпетическая инфекция. Взгляд на этиопатогенез клапанных пороков сердца (Митрофанова Л. Б., Митрофанов Н. А.)	243
4.2. Урогенитальный герпес	246

4.2.1. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего генитального герпеса	246
4.2.2. Инаппарантные (бессимптомные) формы генитального герпеса	251
4.2.2.1. Клинико-эпидемиологические особенности вирусоразделения, обусловленные ВПГ-2	259
4.2.2.2. Частота встречаемости герпесвирусов в эякуляте	263
4.2.2.3. Синдром Огилви (острая толстокишечная псевдообструкция)	265
4.2.3. Клинико-иммунологическая характеристика атипично протекающей герпетической инфекции при невынашивании в первом триместре беременности (Ярославский В. К., Исаков В. А., Семенов А. Е.)	269
4.2.4. Клинико-иммунологическая характеристика больных с вирусно-бактериальными инфекциями урогенитального тракта	276
4.3. Ветряная оспа у детей и взрослых	281
4.3.1. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей (Скрипченко Е. Ю.)	281
4.3.2. Клинико-иммунологические особенности течения ветряной оспы у взрослых (Калинина Ю. С.)	284
4.4. Опоясывающий герпес. Синдром постгерпетической невралгии	294
4.4.1. Показатели системы нейропептидов в острый период опоясывающего герпеса (Кныш С. В., Маркелова Е. В., Симакова А. И., Караулов А. В.)	297
4.4.2. Васкулопатии	301
4.4.3. Заболевания, вызванные ВВЗ, у пациентов стоматологической клиники (Каспина А. И., Сурдина Э. Д., Абрамова Н. Е.)	302
<i>Литература</i>	308

Глава 5. Терапия герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Архипова Е. И.)	317
5.1. Общие принципы терапии вирусных инфекций	317
5.2. Этапное лечение и диспансеризация больных рецидивирующим герпесом	321
5.3. Эффективность комплексной терапии тяжелых форм генитального герпеса с монотонным типом рецидивирования	341
5.4. Терапия генитального герпеса у беременных	348
5.5. Лечение герпеса у лиц со сниженным иммунным статусом	358
5.6. Терапия опоясывающего герпеса и синдрома ПГН	373

5.7. Пребиотики как средство профилактики дисбиоза кишечника при длительной антибиотикотерапии (Ермоленко Д. К., Ермоленко Е. И., Исаков В. А.)	390
5.8. Иммунные препараты в клинической практике	396
5.8.1. Обоснование использования иммуномодуляторов для терапии вирусных инфекций	396
5.8.2. Аллокин-альфа	399
5.8.3. Виферон	403
5.8.4. Галавит	408
5.8.5. Герпферон, гриппферон, офтальмоферон, аллергоферон и вагиферон	410
5.8.6. Девирс	416
5.8.7. Ингарон, альфарона	417
5.8.8. Кагоцел	422
5.8.9. Неовир	427
5.8.10. Ликопид	432
5.8.11. Полиоксидоний	437
5.8.12. Циклоферон	444
5.9. Гроприносин в терапии и профилактике герпеса	453
<i>Литература</i>	475
Глава 6. Вакцинопрофилактика герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Архипов Г. С., Мордвинцева Э. Ю., Симбирцев А. С.)	488
6.1. Опыт использования герпетической вакцины «Герповакс» (Шитикова Г. С., Турова Е. П.)	495
6.2. Эффективность вакцины «Витагерпавак» для профилактики рецидивов простого герпеса (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Исаков Д. В., Мордвинцева Э. Ю.)	499
6.3. Вакцины против ветряной оспы	508
<i>Литература</i>	510
Глава 7. Перспективы терапии и профилактики герпеса (Исаков Д. В., Исаков В. А.)	514
7.1. Лекарственная устойчивость и новые стратегии терапии герпеса	514
7.2. Новые перспективы терапии герпесвирусных инфекций	521
7.3. Перспективы появления новых ХП за рубежом	526
7.4. Перспективы профилактики герпеса	528
7.5. Новые направления работ	532
<i>Литература</i>	534
Заключение	536

ИММУНОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕРПЕСА. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ

2.1. Механизмы репродукции и латентности вирусов простого герпеса

Вирусная латентность может быть определена как длительная персистирующая инфекция с резервуарами без продукции инфекционного вируса, способных к реактивации для повтора инфекционного цикла (Lieberman P. M., 2016), помогающей описать разные стороны жизненного цикла вируса по установлению и поддержанию латентности, а также реактивации из латентности. Нельзя считать, что латентные вирусные инфекции являются безобидными или инертными. Скорее их следует расценивать как систему высокодинамичных взаимодействий при метастабильном равновесии с противовирусным иммунитетом организма человека (рис. 2.1).

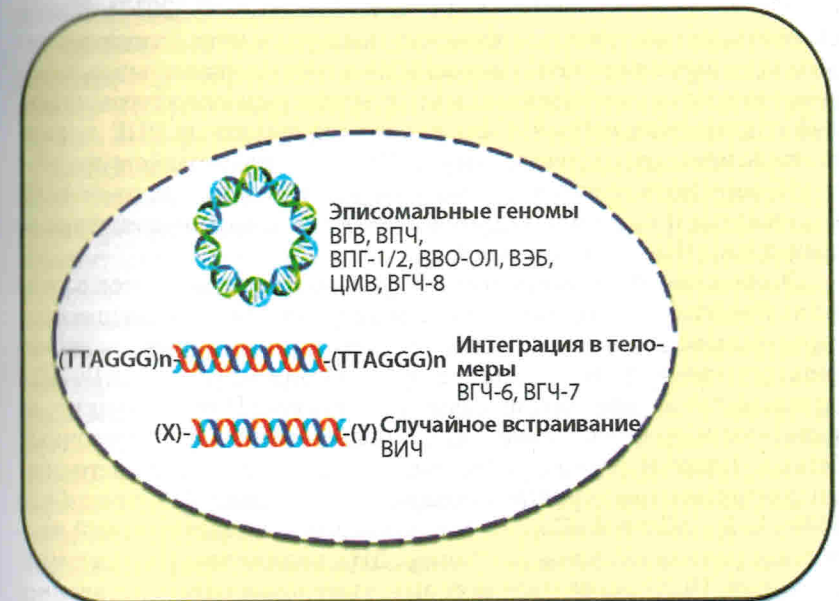


Рис. 2.1. Использование разных типов стратегий для поддержания вирусной латентности

Для вируса гепатита В (ВГВ), вируса папилломы человека (ВПЧ), а также герпесвирусов ВПГ-1/2, ВВО – ОЛ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-8 показано формирование внутриядерных эписом, тогда как ВГЧ-6 и ВГЧ-7 способны селективно встраивать геномную ДНК в области теломер клеточных хромосом. Наконец, неселективный механизм интеграции в клеточные хромосомы показан для ВИЧ и других ретровирусов (Lieberman P. M., 2016).

Наиболее явным молекулярным признаком латентности инфекции ВПГ является экспрессия ряда некодирующих РНК, известных как транскрипты, ассоциированные с латентностью (LAT), способствующих выживанию нейронов и модулирующих степень вирусной реактивации, уровень экспрессии которых варьирует между разными нейронами.

ДНК ВПГ существует в клеточном ядре в виде замкнутого кольца эписомы с присоединенными к ней регулярно расположенными нуклеосомами (см. рис. 2.1). При этом с промоторами литических генов связаны гистоны с посттрансляционными модификациями, подавляющими транскрипцию (например, триметилирование по остатку лизина-27 (H3K27me3) и диметилирование по остатку лизина-9 (H3K9me2/3) в гистоне H3 (Cliffe A. R., Wilson A. C., 2017). Важно отметить, что состояние латентности поддерживается благодаря малым некодирующим РНК (микроРНК) в составе транскрипта, ассоциированного с латентностью LAT, и некоторым структурам самих инфицированных нейронов как резервуара латентных ВПГ, в частности, нейрон-специфической микроРНК-138, взаимодействующей с мРНК вирусного транскриптора экспрессии литических генов ICP0 (полипептид 0 инфицированных клеток), тем самым препятствуя ее трансляции (Pan D. [et al.], 2014).

Особо следует отметить, что экспрессия литических генов в ходе фазы I реактивации из латентности и при первичной инфекции обусловлена разными механизмами. В частности, при первичном инфицировании и проникновении в чувствительные клетки ДНК ВПГ доставляется в ядро вместе с белками тегмента, отвечающими за транспорт и проникновение в ядро, подавление синтеза клеточных белков. Также и фактор VP16, активирующий вместе с клеточными факторами транскрипцию предранних (IE) генов (см. подробнее Cliffe A. R., Wilson A. C., 2017), важных для последовательной экспрессии ранних (E) генов (например, ДНК полимеразы UL30 и тимидинкиназа UL23), благодаря которым далее происходит репликация ДНК ВПГ и экспрессия поздних (L) генов.

Напротив, **реактивация ВПГ из латентности** при отсутствии экспрессии фактора VP16 и прочих вирусных белков происходит на

фоне подавления трансляции соответствующих мРНК, в частности транскриптора ICP0.

В этой связи возникает главный вопрос: каким образом в отсутствие необходимых вирусных факторов происходит реактивация ВПГ из латентности, что провоцирует переход из одного состояния эпигенетического контроля в другое? Для этого следует обратиться к описанию реактивации, которая делится на фазу оживления (фаза I) и фазу синтеза (фаза II), которые были подробно изучены на культурах первичных нейронов.

Фаза I характеризуется:

- 1) отсутствием транскриптора VP16;
- 2) взрывной транскрипцией литических генов с разной кинетикой (IE, E, L), отсутствующих при первичном инфицировании, и синтезом многих недостающих вирусных белков, индуцируется нарушением тонических сигналов от рецепторной тирозинкиназы TrkA фактора роста нервов (NGF) через подавление каскада PI3K-AKT-mTORC1-трансляционный репрессор 4E-BP1;
- 3) отсутствием репликации ДНК ВПГ;
- 4) сохранением посттрансляционных модификаций гистонов (Pan D. [et al.], 2014).

Основой для эпигенетической дерепрессии служит задействование стрессорной реакции в нейронах через c-Jun-N-терминальную киназу (JNK), которая фосфорилирует гистон H3 по остатку серина-10 в непосредственной близости от участка диметилирования по остатку лизина-9 H3K9me2/3, что отменяет супрессивный эффект и ведет к активации вирусных промоторов (переключатель «метилирование/фосфорилирование гистонов»; Cliffe A. R. [et al.], 2015). Важно отметить, что активацию киназы JNK также могут индуцировать подавление в нейронах сигнального каскада PI3K, нарушение трофики, аксомотомия, а также тепловой шок.

Фаза II реализуется при участии новосинтезированного транскриптора VP16 (L-ген) с последующей репликацией ДНК ВПГ и его включением в собранные вирионы, после чего, попадая в интактные клетки, он снова будет активировать промоторы предранних генов. Важно, что если даже все латентно инфицированные нейроны подвержены стрессовым воздействиям, успешная реактивация ВПГ из латентности отмечается лишь в части нейронов (25 % нейронов иницируется в фазу I, из которых в фазу II переходят около 5 %; Kim J. Y. [et al.], 2012). Аналогичные, но значительно менее масштабные процессы фазы I происходят и в организме, что обусловлено существенно меньшим количеством нейронов, инфицированных в естественных условиях. Появление вирусных антигенов приводит к продукции раз-

личных защитных белков ВПГ-специфическими CD8⁺ Т-клетками, непосредственно находящимися в сенсорных ганглиях. Одним из подходов может быть управление переходом от фазы I к фазе II, при которой вирус будет более восприимчив как к воздействию клеточно-опосредованных иммунных реакций, так и применяемых противовирусных препаратов (Kim J. Y. [et al.], 2012).

Состояние латентности ВПГ поддерживается разными факторами, среди которых важную роль играют интерфероны (Linderman J. A. [et al.], 2017). В частности, **ИФН I типа в фазу I реактивации:**

1) ограничивают диссеминацию ВПГ при первичном инфицировании и распространение в нейроны периферической нервной системы;

2) ускоряют установление латентности;

3) усиливают неспецифическую резистентность нейронов через экспрессию генов мишеней ИФН I типа ISG;

4) синтез клеточных факторов для поддержания латентности благодаря подавлению трансляционного репрессора 4E-BP1.

Каким образом ИФН блокируют транскрипцию генов ВПГ в ходе фазы I реактивации из латентности? Оценка роли ИФН I и II типа в стадии реактивации ВПГ-1 показала, что они активируют экспрессию 266 и 437 нейрональных генов: среди них общие гены для обоих ИФН — 176 (компоненты сигнальных каскадов ИФН и противовирусной защиты), а также уникальных для ИФН I и II типа — 90 и 261 гена соответственно (Linderman J. A. [et al.], 2017), вероятно, модифицирующих общий противовирусный ответ (см. рис. 2.1). Поскольку реактивация индуцируется конститутивно активной формой репрессора трансляции 4E-BP1, который подавляется ИФН, можно заключить, что ИФН не просто противодействуют факторам реактивации через стимуляцию каскада PI3K-Akt-mTORC1. Можно полагать, что ИФН действуют на белки-партнеры 4E-BP1. С другой стороны, в стратегии для ограничения литической репликации при первичной ВПГ-1 инфекции в нейронах задних корешковых ганглиев используется ИФН-индуцированная аутофагия. Кроме того, ИФН могут поддерживать эпигенетическое подавление вирусных литических генов даже при наличии факторов реактивации, в частности гипотетической фосфатазы (Linderman J. A. [et al.], 2017). Также ИФН прямо противодействуют описанному механизму дерепрессии, блокируя JNK, например за счет индукции белка ISG15 (Dos Santos P. F., Mansur D. S., 2017) и, возможно, другими способами.

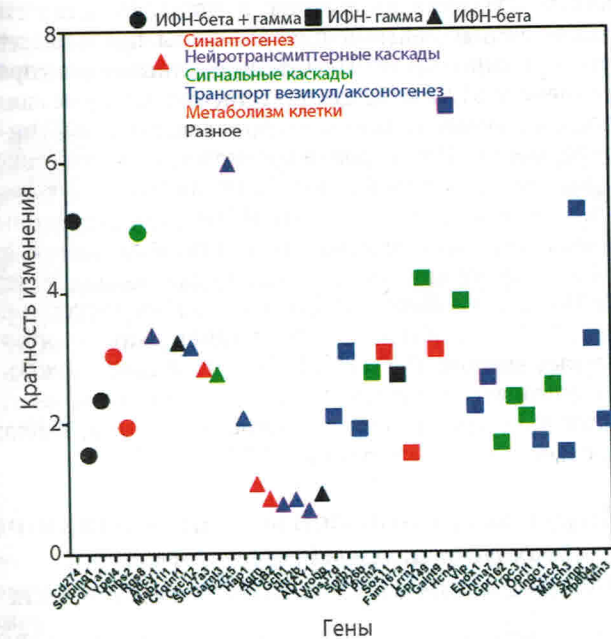


Рис. 2.2. Эффекты ИФН I и II типа на специфические функции нейронов (Linderman J. A. [et al.], 2017).

В настоящее время стало ясно, что помимо генов, стимулируемых интерфероном (ISGs, гены-мишени), интерфероны также перепрограммируют ответ клеток на факторы внешней среды благодаря формированию «эпигеномных сигнатур интерферонов» через активацию латентных энхансеров и «закладки» хроматина. Эпигеномные сигнатуры интерферонов влияют на гены ISG и не-ISG (гены, транскрипция которых не изменяется в ответ на изолированную стимуляцию ИФН), включая типичные мишени фактора транскрипции NF-κB, кодирующих молекулы воспаления (Barrat F. J., Crow M. K., Ivashkiv L. V., 2019).

Интерфероны индуцируют масштабную перестройку эпигенома («эпигеномный ландшафт» можно определить как полногеномный профиль модификаций гистонов и ДНК, конформации хроматина и связывания разных факторов транскрипции, который влияет на экспрессию генов и биологический ответ на факторы среды в разных типах клеток), включая появление новых энхансеров (латентные энхансеры), разборку энхансеров и модуляцию меток гистонов, ре-

гулирующих доступность хроматина, а также функции энхансеров и промоторов. Эти изменения опосредованы предшествующими и новосинтезированными ИФН-активированными факторами транскрипции семейств STAT и IRF соответственно, которые связываются с регуляторными элементами генов и привлекают хроматин-модифицирующие ферменты. Перестройка хроматина в области генов ISG ассоциирована с транскрипцией генов, включая повторную волну транскрипции после затухания исходных ИФН-индуцированных сигналов. ИФН-индуцированные изменения эпигенома могут поддерживаться на протяжении нескольких дней и недель после исчезновения экспрессии ИФН и затухания сигналов через ИФН-ассоциированный каскад Jak-STAT, что обуславливает **транскрипционную память** и поддерживает экспрессию генов ISGs. В этой связи важно, что врожденный тренированный иммунитет в ответ на компоненты микрофлоры также опосредован перестройкой эпигенома, имеющего общие черты с изменениями в ответ на ИФН.

2.2. Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса: иммунопатогенез. Реактивация из стадии латентности

Вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (ВВО — ОГ) имеет длительную эволюционную историю и, как считают, мог произойти от вируса герпеса приматов в Африке до разделения Гондваны около 120 млн лет назад (Azab W. [et al.], 2018). Несмотря на хорошо известную взаимосвязь между ветрянкой и опоясывающим лишаем (ОЛ), только в 1965 г. британский врач Robert E. Hope-Simpson на основании 16-летнего опыта ведения 3500 пациентов, среди которых было 192 случая ОЛ, тщательно анализируя доступную литературу по анатомии и эпидемиологии, предположил, что «*опоясывающий лишай является спонтанным проявлением ветряночной инфекции*». Итогом тому явилась известная гипотеза: «*После первичной инфекции (ветрянка), вирус становится латентным в сенсорных ганглиях, где время от времени может реактивироваться (опоясывающий лишай)*» (Hope-Simpson R. E., 1965). Лишь спустя 18 лет эта гипотеза была подтверждена ключевым открытием ДНК вируса варицелла-зостер (ВВЗ) в латентно инфицированных ганглиях человека (Gilden D. H. [et al.], 1983).

В патогенезе первичного инфицирования человека ВВЗ показано, что входными воротами для него является лимфатическое глоточное кольцо Пирогова — Вальдейера, в котором вирус способен проникать в Т-клетки. Тропизм ВВЗ к Т-клеткам человека в области нёбных миндалин способен трансформировать фенотип Т-лимфоцитов, бла-

годаря чему они могут мигрировать в кожные покровы и инфицировать клетки кожи, что приводит к появлению клинических признаков заболевания в виде сыпи (рис. 2.3).

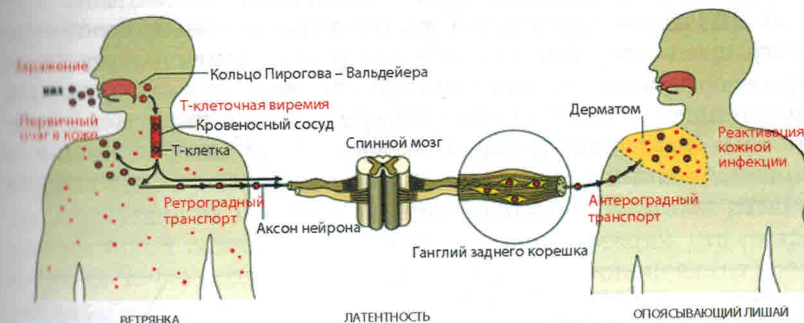


Рис. 2.3. Модель жизненного цикла ВВЗ

Вирус варицелла зостер (ВВЗ) инфицирует организм человека через эпителиальные клетки слизистых оболочек. Локальная репликация вируса приводит к его дальнейшему распространению в нёбные миндалины и другие лимфоидные ткани, где ВВЗ инфицирует Т-клетки, которые затем транспортируют его в кожные очаги репликации. ВВЗ может входить в состояние латентности в сенсорных ганглиях после проникновения в ядра нейронов через аксоны или при вирусемии. Реактивация ВВЗ устанавливает вторую фазу репликации в кожных покровах, что сопровождается появлением типичных высыпаний в пределах дерматома, иннервируемого пораженным сенсорным ганглием (Zerboni L. [et al.], 2015).

Предполагается два разных пути инфицирования сенсорных ганглиев ВВЗ (Depledge D. P. [et al.], 2018):

1) через нервные окончания, иннервирующие дерму в местах кожных высыпаний, с последующим ретроградным аксональным транспортом, что было подтверждено обнаружением вирусных антигенов в шванновских клетках и аксонах периферических нервов в дерме пациентов с ветрянкой, а также описанием элементов ОЛ в местах введения противоветряночной вакцины либо в очагах наиболее массивных ветряночных высыпаний. Наконец, инфицирование ВВЗ аксонов и ретроградный аксональный транспорт в тело нейронов показаны *in vitro*, что, вероятно, происходит за счет слияния ВВЗ-инфицированных не-нейрональных клеток и аксонов нейронов, в связи с чем важно отметить, что нервные окончания расположены

близко к сосудистой системе кожи в дермо-эпидермальном соединении, в волосяных фолликулах, подтверждая модель о параллельном инфицировании кератиноцитов эпидермиса или волосяных фолликулов и нейронов через локальные межклеточные контакты;

2) ВВЗ-инфицированные Т-клетки с повышенным тропизмом к миграции в кожу (см. рис. 2.3, 2.4) могут распространять вирус и транспортировать его в ганглии при виремии, что подтверждается обнаружением ДНК ВВЗ в ганглиях при аутопсии пациентов в продвинутой стадии ветрянки, а введение живого аттенуированного вакцинного штамма ВВЗ приводит к формированию латентности в билатеральных ДКГ и энтеральных ганглиях.

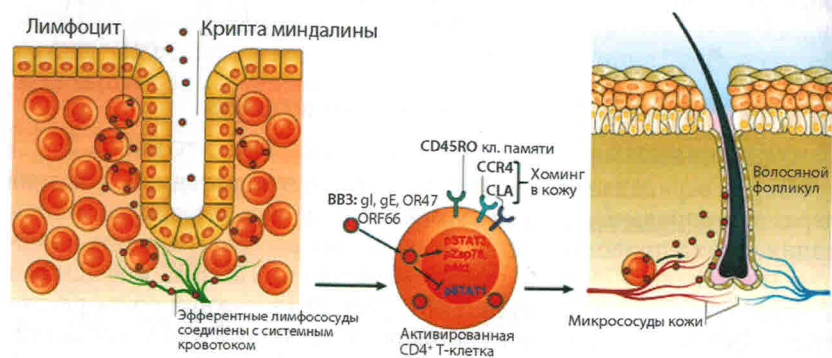


Рис. 2.4. Тропизм ВВЗ к Т-клеткам. (Маркеры кожного хоминга: CLA — кожный лейкоцитарный антиген, CCR4 — СС-хемокиновый рецептор 4)

Экспериментально установлено, что при первичной инфекции ВВЗ инфицирует, реплицируется и выделяется из эпителиальных клеток либо дендритных клеток миндалин в области кольца Пирогова — Вальдейера (Laing K. J. [et al.], 2018), после чего за счет тропизма к CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетка человека проникает в них, что приводит к продуктивной репликации и выделению вируса (Ku C. C. [et al.], 2004; Zerboni L. [et al.], 2015). Т-клетки мигрируют внутрь миндалин и обратно через чешуйчатый эпителий, выстилающий крипты миндалин (левая панель) (см. рис. 2.4). ВВЗ повышает тропизм для активированных Т-клеток памяти, экспрессирующих широко представленные в миндалинах маркеры для миграции в кожу — кожный лейкоцитарный антиген CLA и хемокиновый рецептор CCR4 (центральная панель). Подобные Т-клетки запрограммированы на осуществление иммунного надзора и способны транспортировать ВВЗ через эндоте-

лий капилляров непосредственно в кожные покровы. Гликопротеин E (gE) ВВЗ (посредством своего уникального аминоконца), gI и вирусные киназы ORF47 и ORF66 важны для инфицирования Т-клеток, при этом отмечается активация генов, регулирующих экспрессию других генов-мишеней (например, передатчик сигнала и активатор транскрипции 3, STAT3) или их подавление (например, STAT1). Известно, что в основании волосяных фолликулов отмечено резко выраженное микрососудистое русло, из которого Т-клетки выходят в кожные покровы, где и осуществляется первичная репликация ВВЗ (правая панель). Способность ВВЗ инфицировать Т-клетки памяти без нарушения их миграционных способностей объясняет развитие разбросанных кожных высыпаний при ВВЗ-инфекции, что согласуется с клеточно-ассоциированной виремией при клинических проявлениях.

Более того, благодаря нейротропности ВВЗ в первичном очаге дерматома вирус также проникает через аксоны сенсорных ганглиев в ядра нейронов с установлением латентности. Реактивация ВВЗ устанавливает вторую фазу репликации в кожных покровах, что сопровождается появлением типичных высыпаний в пределах дерматома (см. рис. 2.3), иннервируемого пораженным сенсорным ганглием (Zerboni L. [et al.], 2015).

В ходе первичной инфекции ВВЗ инфицирует и устанавливает пожизненную латентность в сенсорных нейронах в дорсальных корешковых ганглиях (ДКГ) и ганглиях тройничного нерва (ГТН). Несмотря на то что ДНК ВВЗ была обнаружена в других сенсорных (коленные, вестибулярные и спиральные ганглии) и автономных (узловые, кишечные и грудные симпатические ганглии) ганглиях, пока неясно, может ли он устанавливать латентность и подвергаться реактивации, т. е. может ли инфекция в указанных участках приводить исключительно к персистенции ВВЗ без его реактивации (см. рис. 2.3). Хотелось бы еще раз отметить, что единственно, где ВВЗ способен устанавливать латентность и реактивироваться, это ДКГ и ГТН, где латентная ДНК ВВЗ обнаруживается в виде кольцевой эписомы в ~2–5 % сенсорных нейронов с содержанием 5–7 копий генома на один нейрон. Наконец, важно отметить, что ДНК ВВЗ и ограниченное количество вирусных транскриптов обнаруживаются в биопсийных материалах кишечника при естественном инфицировании ВВЗ, а также после вакцинации аттенуированным штаммом ВВЗ vOka-Biken. Также можно полагать, что латентность ВВЗ устанавливается за счет слияния или тесного контакта инфицированных Т-клеток с нейронами (Kalamvoki M. [et al.], 2014).

4.3. Ветряная оспа у детей и взрослых

4.3.1. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей

В последние годы на территории Российской Федерации отмечен эпидемиологический подъем заболеваемости ветряной оспой (ВО) среди детей (1000–5000 на 100 000 детского населения, 2008–2012 гг.), растет частота осложнений, которые являются причиной тяжелых исходов (15–25 заболевших в год), что составляет 0,02–0,04 на 100 000 населения (Иванова В. В., 2009; Лобзин Ю. В. [и др.], 2014). Как известно, ВО вызывается ВВЗ, который, как и все ГВ, пантропен, персистирует в клетках нервной и иммунной систем, возможно также инфицирование одновременно несколькими типами ГВ. В связи с нейротропностью ВВЗ нередко при ВО возникает поражение нервной системы, с чем связана необходимость углубленного неврологического обследования детей.

Проанализированы клиничко-лабораторные показатели ВО у 400 детей в возрасте от 0 мес. до 18 лет, поступивших в 2 детских стационара Санкт-Петербурга за период с 2008 по 2012 г. (Скрипченко Е. Ю., 2013). Все дети были разделены на 2 группы – неосложненным течением ВО (196 человек, или 40,8 %) и осложненным течением (284 пациента, 59,2 %), из них с осложнениями со стороны нервной системы – 132 ребенка (46,5 %).

Е. Ю. Скрипченко установила, что течение ВО у детей в 27,5 % случаев сопровождалось развитием неврологических осложнений ($n = 132$), среди них 97,7 % связано с поражением ЦНС ($n = 129$), а 2,3 % – периферической нервной системы ($n = 3$). В структуре поражений нервной системы при ВО у детей до 70,5 % составляют энцефалиты и менингоэнцефалиты, обусловленные вовлечением в патологический процесс не только вещества головного мозга, но и мягких мозговых оболочек. Реже развивались другие неврологические осложнения.

Показано, в частности, что тяжесть церебральной формы энцефалита при ВО у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном обусловлена поражением не только мозжечка, но и продолговатого мозга, ствола, где находятся важнейшие центры жизнеобеспечения – дыхания и сердечной деятельности. Поражаются также мелкие сосуды по типу васкулита, что приводит к инфарктам в различных органах.

Е. Ю. Скрипченко выявила, что у больных с неосложненным течением ВО ВВЗ регистрировался в 72 % случаев, причем в виде моноинфекции в 51,9 % случаев, тогда как при осложненном – в 75,4 %, в виде моноинфекции – лишь в 17,1 % случаев. При ВО, протека-

ющей с неврологическими осложнениями, в 82,9 % случаев имело место микст-ГВИ, с достоверным преобладанием ассоциации ВВЗ с ВГЧ-6 типа (до 42,9 %) и с ВГЧ-6 + ВПГ-1/2 + ВЭБ + ЦМВ (до 10 %) по сравнению с детьми, имеющими неосложненное течение ВО (48,1 %). Возможно, микст-ГВИ осложняет течение ВО.

Особенности ответа системы цитокинов у детей с различным характером течения ветряной оспы. В ходе проведенного исследования выявлено, что у пациентов с тяжелой степенью тяжести ВО, протекающей без осложнений, на 1-й неделе болезни имело место умеренный подъем уровня ИЛ-8 ($196,5 \pm 68,7$ пг/мл) при практическом отсутствии ответа ИЛ-1 β ($199,2 \pm 60,6$ пг/мл), ИФН- α ($4,6 \pm 2,99$ пг/мл) и ИФН- γ ($67,1 \pm 26,05$ пг/мл). Концентрации ИЛ-6 ($4,8 \pm 3,4$ пг/мл) и ИЛ-10 ($5,7 \pm 1,3$ пг/мл) были ниже базового уровня, тогда как при ВО с неврологическими осложнениями на 1-й неделе болезни имело место достоверное увеличение продукции ИЛ-8, ИФН- α , а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Концентрация цитокина Th2 – ИЛ-4 достоверно снижалась. Имело место тенденция к супрессии продукции провоспалительного цитокина ИЛ-6 и ИФН- γ (Скрипченко Е. Ю., 2013).

Установлено, что несмотря на высокое содержание эндогенного ИФН- α в сыворотке крови у больных с развившимися неврологическими осложнениями, функциональная активность этого цитокина, вероятно, низкая, что является основанием для своевременного введения экзогенного рекомбинантного ИФН- α -2b больным с ВО для более быстрой элиминации вируса. При анализе концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных с тяжелой степенью тяжести ВО при неосложненном течении и при развитии неврологических осложнений на 2-й неделе заболевания выявлены более значимые особенности.

Развитие неврологических осложнений сопровождается значительным усилением системной продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- α и ИЛ-10, а также тенденцией к накоплению в крови ИЛ-8 и ИФН- α . Дополнительная стимуляция ответа как провоспалительных, так и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов, по-видимому, отражает срыв компенсаторных механизмов и степень иммунопатологических нарушений, усугубляющих тяжесть поражения нервной системы.

Представлена важная нейрофизиологическая и лучевая характеристика пациентов с ВО, осложненной энцефалитом.

Прогноз развития неврологических осложнений при ветряной оспе у детей. Наличие везикулезной сыпи на теле с первого дня заболевания с «подсыпанием» ее в течение 5–7 дней, лихорадки до 39–40 °С в течение первых 3–5 дней, микст-герпесвирусной инфекции, документирование по анамнестическим данным гипоксически-

органического поражения ЦНС, обнаружение на ЭЭГ снижения индекса основного физиологического ритма менее 30 %, диффузные острые волны и вспышки медленной активности амплитудой более 100 мкВ в течение 3 сут, выявление ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации) в пределах 0,2–3 усл. ед., прогнозируется как риск неврологических осложнений (Скрипченко Е. Ю., 2013).

Важным фундаментальным исследованием стала докторская диссертация Е. Ю. Скрипченко «Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей» (2019). Энцефалиты, диссеминированные энцефаломиелиты (ДЭМ) и рассеянный склероз (РС) являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС у детей. Энцефалиты в 71 % случаев развиваются у детей до 6 лет, преимущественно мальчиков (61,7 %), в отличие от диссеминированных энцефаломиелитов (66 % – до 12 лет) и особенно рассеянного склероза (72,5 % – старше 13 лет), которые в 2/3 случаев имеют место у девочек. Нарушение сознания и эпилептические пароксизмы при энцефалитах встречаются достоверно чаще (87,5 % в 77,5 % соответственно), чем при диссеминированных энцефаломиелитах (26 % и 24 % соответственно) и отсутствуют при рассеянном склерозе.

При энцефалитах, диссеминированных энцефаломиелитах и рассеянном склерозе у детей выявляются диагностически значимые инфекционные возбудители с частотой 88,4 %, 84,7 % и 45 % соответственно, с преобладанием сочетанных инфекций. Е. Ю. Скрипченко впервые установила, что при воспалительно-демиелинизирующих заболеваниях нервной системы выраженность клинических проявлений, характер течения заболевания, а также иммунопатогенез определяются спектром **герпесвирусов**. Доказано, что прогностически неблагоприятными ассоциациями при энцефалитах являются сочетания **ВВЗ и ВГЧ-6 типа**, при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе – **ВЭБ и ВГЧ-6 типа**, характеризующихся выраженным иммуносупрессивным эффектом, что служит прогностически неблагоприятным фактором и основанием для обязательной коррекции тактики ведения больного.

Автором также впервые доказана **локальная персистенция герпесвирусов в эндотелии микроциркуляторного русла головного мозга и клеточных элементах микроглии**, высказана гипотеза о возможной взаимосвязи хронической эндотелиальной дисфункции, демиелинизации и прогрессирования заболевания.

В диагностически трудных случаях органического поражения ЦНС с неблагоприятным течением обоснованным является проведение биопсии головного мозга с комплексным исследованием биоп-

сийного материала, поскольку у детей с хроническим течением энцефалитов (5,8 %), так и диссеминированных энцефаломиелитов (23 %) имеет место не только неспецифичность клинико-лабораторных данных, но и в $1/3$ случаев трансформация диссеминированных энцефаломиелитов в рассеянный склероз. Своевременное уточнение характера и возможной причины патологического процесса позволяет оптимизировать тактику ведения.

Е. Ю. Скрипченко впервые разработала *методологию персонализированного подхода* к дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей с помощью комплекса многофакторных моделей с высокой диагностической способностью (87–100 %).

4.3.2. Клинико-иммунологические особенности течения ветряной оспы у взрослых

Значимость ветряной оспы (ВО) для общественного здравоохранения определяется стабильно высокими показателями заболеваемости, тяжелым течением, особенно у взрослых, значительной вероятностью развития осложнений, в том числе со стороны органов дыхания и ЦНС. В течение многих лет заболеваемость ВО, в частности в Красноярском крае, сохранялась на высоком уровне – средний многолетний уровень показателя заболеваемости составлял 22 024 на 100 тыс. населения. В эпидемический процесс ВО преимущественно вовлекается детское население, доля которого в общей заболеваемости составляла более 93 %. Из-за высокой контагиозности ВО заболеваемость в организованных детских коллективах, как правило, носила вспышечный (семейный) характер, но все чаще отмечался рост заражения взрослых от детей. Как пример, в Красноярском крае в течение 2 лет регистрировалось порядка 22–23 вспышек различных инфекционных заболеваний, при этом 47,8 % из них были этнологически обусловлены ВВЗ.

Комплексное клинико-лабораторное исследование, проведенное у взрослых больных ВО, позволило выявить эпидемиологические и клинические особенности данного заболевания на современном этапе. Из 118 пациентов в 76,3 % случаев (90 чел.) отмечен контакт с больными ВО.

Ветряная оспа у взрослых характеризуется клинически более выраженным *продромальным периодом* по сравнению с детьми, тем самым затрудняя своевременную диагностику заболевания и увеличивая риск инфицирования контактных лиц (Кокорева С. П. [и др.], 2016; Радченко Е. А. [и др.], 2016).

Продромальный период продолжался $2,52 \pm 1,5$ дней и характеризовался повышением температуры $38,7 \pm 1,3$ °С, общей слабо-

стью, снижением работоспособности, вялостью, сонливостью у всех пациентов. В большинстве случаев повышение температуры тела началось с первого дня болезни – у 61,9 % больных (73 чел.), у 23,7 % (28 чел.) – на второй день, у 6,8 % (8 чел.) на 3–4-й день болезни, а в 7,8 % (9 чел.) он был кратковременным в течение одних суток (подъем температуры до $37,20 \pm 0,5$ °С). Поскольку большинство больных были госпитализированы в период с декабря по март-апрель, всем им проводилось обследование на ОРВИ и грипп.

Госпитализация больных осуществлялась в *период высыпаний* на 2–4-й день болезни в 83,9 % случаев (99 чел.), у 16,1 % (19 чел.) – на 5–6-й день болезни. Период высыпаний начинался с появления нескольких пятнисто-папулезных элементов сыпи, которые локализовались на волосистой части головы (49 %), в заушных областях (33,5 %) или одновременно на волосистой части головы и в заушных областях (27,5 %) (рис. 4.4, а). В последующие 1–4 сут сыпь распространялась на лицо, шею, туловище, верхние и нижние конечности. При этом у 73 больных (61,9 %) на нижних конечностях сыпь была скудной. В течение нескольких часов сыпь приобретала характер везикул с прозрачным содержимым.

Отмечался феномен *подсыпания*: так, у 54 больных (45,8 %) – в течение 2–3 сут, у 58 (49,1 %) – в течение 5–7 сут, у 6 (5,1 %) – в течение 8 сут, при этом в 30 % сыпь сопровождалась кожным зудом. На 3–4-й день от начала появления первых элементов сыпь становилась полиморфной – *пятнисто-папулезно-везикулезной*, затем постепенно начинала подсыхать с образованием корочек, которые на 7–12-й день полностью отпадали. У 35,6 % больных (42 чел.) сыпь была очень обильной, почти сплошь покрывала лицо и туловище. Отличительной особенностью сыпи была быстрая и обильная *пустулизация*, которая наблюдалась почти у половины больных (44,9 %) на 3–6-е сутки периода высыпаний. Пустулизация сопровождалась значительным подъемом температуры (39–40 °С) и при этом у 16 больных (13,6 %) пиодермия была настолько выражена, что требовала дополнительного назначения антибактериальной терапии.

Клинический пример. Больной К., 20 лет, поступил на 4-й день болезни, 27 февраля, с жалобами на усиление слабости, распространение сыпи по телу. Заболел 24 февраля, когда появилось недомогание, познабливание на фоне нормальной температуры тела. Через день появились первые элементы сыпи на плечах и предплечьях. 26 февраля температура тела 37,5 °С, элементы сыпи распространились по туловищу, голове, рукам. На следующий день состояние больного ухудшилось, температура тела повысилась до 38,5 °С. Госпитализирован врачами скорой с диагнозом «ветряная оспа». К. проживает в студенческом общежитии, контакты с больными ВО отрицает.

При поступлении в стационар: гипертермия 38,6 °С, жалобы на недомогание. Шейные и подчелюстные лимфоузлы увеличены до 0,8 × 1–1,3 см, умеренно болезненны. Беспокоил зуд кожи в месте высыпаний, сыпь представлена пятнисто-папулезными, везикулярными и пустулезными элементами (рис. 4.4, б).



Рис. 4.4. Пятнисто-папулезные и пустулезные элементы сыпи. Больной К., 20 лет:
а — на волосистой части головы; б — на теле

В гемограмме при поступлении: Нб 159 г/л, лейкоциты — $3,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 10 %, сегментоядерные — 36 %, лимфоциты — 34 %, моноциты — 20 %, СОЭ — 16 мм/ч. Назначена дезинтоксикационная терапия, обработка элементов сыпи спиртовым раствором бриллиантовой зелени, противовирусная терапия (Ацикловир 0,8 × 5 раз в день) в течение 5 дней.

На фоне проводимой терапии температура тела понизилась до 37,2–37,5 °С, но сохранялась в течение последующих двух дней, отмечено появление новых элементов сыпи. На 5-й день госпитализации (8-й день болезни) самочувствие улучшилось, прошел кожный зуд, болезненность в области лимфоузлов уменьшилась. Корочки, покрывающие элементы сыпи, начали отторгаться. 6 марта (11-й день болезни) самочувствие больного хорошее. Температура тела нормализовалась, шейные, подчелюстные и заушные лимфоузлы уменьшились до 0,5–0,8 см, на коже туловища сохранились лишь единичные корочки. При обследовании в динамике от 6 марта: Нб 181 г/л, лейкоциты — $6,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 3 %, палочкоядерные — 3 %, сегментоядерные — 45 %, лимфоциты — 37 %, моноциты — 12 %, СОЭ — 6 мм/ч.

Следует также отметить, что период высыпаний у всех пациентов сопровождался интоксикационным синдромом, а именно: регистрировались недомогание и слабость; выраженная головная боль — у 47 (39,8 %); повышение температуры тела до $38,8 \pm 0,8$ °С фиксировалось лишь у 48 больных (40,7 %), а у 70 пациентов (59,3 %) была субфебрильная температура. Лихорадочный период в неосложненных случаях длился $6,0 \pm 2,0$ дней, при развитии осложнений — до $9,0 \pm 2,0$ дней. Обычно температура нормализовывалась с окончанием периода подсыпаний.

В 32,2 % случаях (38 чел.) экзантема сопровождалась энантемой на слизистой оболочке рта, преимущественно в области нёбных дужек, мягкого и твердого нёба. Энантема вначале имела вид папул яркого розового цвета, а затем превращалась в пузырьки, которые быстро вскрывались с образованием язвочек, покрытых бело-желтым налетом. Развивался стоматит с сильной болью при приеме пищи. Помимо ротовой полости энантема определялась также на слизистой оболочке половых органов с одинаковой частотой у мужчин и женщин (4,2 %). При локализации высыпания в области уретры больные испытывали боль при мочеиспускании. У 23 пациентов (19,5 %) в период разгара болезни высыпания наблюдались на конъюнктиве, что сопровождалось развитием склерита и конъюнктивита в течение 1–3 дней периода высыпаний.

В 98 случаях (83,0 %) в период разгара заболевания отмечалась лимфаденопатия с увеличением шейных (57,2 %) и затылочных (42,8 %) лимфоузлов. При пустулизации лимфаденопатия была выражена особенно резко. У 10 пациентов (8,5 %) на высоте интоксикации течение ВО сопровождалось диспепсическими нарушениями: тошнота, рвота, жидкий стул.

По данным литературы, злокачественные формы болезни наблюдаются у лиц с отягченным преморбидным фоном и у пожилых. В 80 % случаев госпитализация больных со злокачественными формами ВО обусловлена развитием осложнений (церебеллит, энцефалит, менингит, значительно реже наблюдаются поперечный миелит, синдром Гийена — Барре, неврит зрительного нерва), тяжесть которых нарастает с возрастом больных и степенью иммуносупрессии (Кокорева С. П. [и др.], 2016; Радченко Е. А. [и др.], 2016; Свистунов В. В. [и др.], 2001). Поражения нервной системы при тяжелом течении ВО проявлялись чаще всего в виде энцефалита, реже — в виде оптикомиелита, полирадикулоневрита, серозного менингита (Деменкова А. А. [и др.], 2016; Зрячкин Н. И. [и др.], 2017; Скрипченко Е. Ю., 2019).

Среди пролеченных нами 118 больных негладкое течение ВО проявлялось развитием неврологических (менингоэнцефалит, миелит) осложнений (в 2,5 % случаев) либо пневмонии (1,7 %).

Клинический пример тяжелого течения ветряной оспы с развитием миелита на фоне стрессового иммунодефицита. Больной А., 36 лет, госпитализирован в инфекционное отделение 14.01.2012 г. на 4-й день болезни. Заболел остро, температура тела 39,5 °С, головная боль, слабость, приступ удушья; на 2-й день заболевания появилась сыпь пятнисто-папулезно-везикулярного характера на туловище, лице, шее, волосистой части головы. Лечился самостоятельно: принимал жаропонижающие, обрабатывал элементы сыпи спиртовым раствором анилинового красителя. Ухудшение состояния в виде анхорадки и обильной полиморфной сыпи на коже и единичных везикул на