

Сабитов А. У., Фомин В. В., Шарова А. А.

Иммуннопатогенез ветряной оспы (обзор литературы)

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, кафедра детских инфекционных болезней и клинической иммунологии, г. Екатеринбург

Sabitov A. U., Fomin V. V., Sharova A. A.

Immunopathogenesis of varicella (review)

Резюме

В обзоре представлены данные отечественных и зарубежных исследователей, касающиеся иммунной перестройки макроорганизма при инфицировании вирусом ветряной оспы, а также раскрыты механизмы, позволяющие вирусу «избегать» надзора со стороны иммунной системы.

Ключевые слова: ветряная оспа, иммунитет, иммуномодуляция, цитокины

Summary

This review presents the data of the Russian and foreign researchers, concerning the immune reconstruction in varicella, as well as varicella-zoster virus immune evasion strategies.

Key words: varicella, immunity, immunomodulation, cytokines

Введение

Ветряная оспа – широко распространенное острое инфекционное заболевание, преимущественно детского возраста, характеризующееся симптомами интоксикации, лимфаденопатией, везикулезной сыпью.

Отсутствие универсальной массовой вакцинопрофилактики данной инфекции в России вкупе с ее эпидемиологическими особенностями (высокая контагиозность вируса, его способность распространяться на большие расстояния, воздушно-капельный путь передачи) приводят к тому, что в нашей стране показатели заболеваемости ветряной оспой остаются стабильно высокими и достигают 600-800 тыс. случаев ежегодно [1]. Ряд регионов России, в число которых входит УрФО, характеризуется повышенным уровнем заболеваемости [2]. Даже у несходно старших детей ветряная оспа нередко вызывает различные осложнения, включающие вторичные бактериальные инфекции кожи и пневмонии, чревата развитием тяжелой формы поражения нервной системы и может приводить к летальному исходу [3, 4, 5, 6]. Риск осложненного течения и тяжелых форм болезни резко возрастает у детей с T-клеточным иммунодефицитом, у детей первых месяцев жизни, особенно если они не получили материнского иммунитета, у детей старшего школьного возраста, подростков [7, 8]. В последние годы отмечается увеличение доли заболевших среди взрослых [2], а в этой возрастной когорте ветряная оспа традиционно протекает тяжелее и чаще сопровождается развитием осложнений. Все вышесказанное обуславливает актуальность проблемы ветряной оспы для Свердловской области, в частности, и для Российской Федерации в целом.

Развитие медицинской науки способствует совершенствованию методов исследования и изучению взаимодействия инфекционного агента и иммунной системы макроорганизма.

Цель данного обзора – представить современные данные отечественных и зарубежных авторов по вопросам иммунопатогенеза ветряной оспы.

Возбудителем ветряной оспы является *Varicella zoster virus (VZV)* – представитель семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Alphaherpesvirinae*. VZV принадлежит этиологическая роль в развитии двух различных патологических форм – ветряной оспы (*varicella*) и опоясывающего герпеса (*herpes zoster*).

VZV патогенен только для человека. Являясь представителем семейства герпесвирусов, он обладает тканевым тропизмом, способностью к персистенции и латенции в организме инфицированного человека. Персистенция представляет собой способность вирусов непрерывно или циклично реплицироваться в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса. Латенция герпесвирусов – это пожизненное сохранение вирусов в морфологически и иммунохимически видоизмененной форме в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения вируса) ганглиев чувствительных нервов [9].

Ветряная оспа является системной клинической манифестацией первичного инфицирования VZV. После первичного инфицирования VZV в латентном состоянии пожизненно сохраняется в нейронах дорсальных ганглиев, ганглиев черепных нервов и автономных

ганглиев, расположенных вдоль позвоночного столба. Под влиянием различных экзо- и эндогенных провоцирующих факторов вирус реактивируется, что клинически проявляется локализованным заболеванием - опоясывающим герпесом (болезненным высыпаниями папулезно-везикулезного характера с вовлечением смежных дерматомов, соответствующих пораженным ганглиям) [10, 11].

Вирионы VZV представляют собой сферу диаметром 150-200 нм и состоят из четырех структурных элементов: нуклеоида; капсида; тегумента и наружной мембраны. Внешняя оболочка вируса (суперкапсид) пронизана гликопротеиновыми шипами. Обнаружено 13 гликопротеинов, но только 7 из них распознаются иммунной системой и стимулируют выработку вируснейтрализующих антител [12]. Гликопротеины обозначаются как gB, gC, gE, gH, gI, gL, gM и обнаруживаются как на вирусной мембране, так и на поверхности клеток хозяина. gE способен связываться с Fc фрагментом Ig G. gB является мишенью для вируснейтрализующих антител; связываясь с миелин-ассоциированным протеином нервной ткани, способствует проникновению вируса в клетку [13]. gH выполняет функцию фузогена, облегчая слияние инфицированных клеток [14]. gI важен для репликации вируса в клетках кожи и Т-лимфоцитах. Взаимодействие gE/gI необходимо для инфицирования нейтрофилов [15]. gM, как и gH, способствует межклеточному распространению вируса [16]. Под суперкапсидом расположен волокнистый тегумент, содержащий белки, необходимые для начала воспроизводства новых вирусов.

Нуклеоид (геном) вируса – это центрально расположенная двуспиральная ДНК. Геном VZV имеет схожую с ВПГ организацию, является самым маленьким среди всех герпесвирусов человека и содержит по меньшей мере 70 уникальных открытых рамок считывания (ORFs) [17]. Гены можно разделить на три класса: α , β и γ . Синтез вирусной ДНК начинается с экспрессии α -генов (IE – немедленно-ранние) – участвуют в установлении персистенции вируса в клетке и реактивации герпесвирусной инфекции. Затем экспрессируются β -гены (E – ранние) – матрица для построения ДНК новых вирусов, исключительная функция ядра клетки-хозяина и генов группы α . Завершают экспрессию γ -гены (L – поздние), кодирующие структурные протеины [18].

Возбудитель ветряной оспы убиквитарен и обладает высокой контагиозностью. При домашних контактах заболевает 60-100% восприимчивых людей [10].

Источником инфекции является больной ветряной оспой или опоясывающим герпесом. Основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Существует также трансплацентарный путь передачи инфекции.

Слизистая верхних дыхательных путей и конъюнктивы являются местом внедрения вируса. Далее вирус инфицирует Т-лимфоциты лимфоглоточного кольца Пирогова-Вальдейера, преимущественно активированные CD4⁺-клетки памяти [19]. Для передачи вируса от клетки к клетке важную роль играет разрушающий инсулин энзим, который является рецептором для VZV и связывается с gE на поверхности вириона, благодаря

чему образуются синцитии [20]. Первыми клетками-мишенями вируса могут быть и дендритные клетки, которые затем мигрируют в периферические лимфоузлы, где осуществляют передачу вируса Т-лимфоцитам [21]. Тропизм вируса к Т-лимфоцитам важен для развития клеточно-ассоциированной виремии и является необходимым звеном патогенеза ветряной оспы. Именно постоянно рециркулирующим Т-лимфоцитам отводится основная роль в транспорте VZV к клеткам кожи, хотя участие других мигрирующих клеток иммунной системы (например, дендритных) также не исключается [22]. По существовавшим ранее представлениям, вирус попадал в кожу при вторичной виремии после амплификации в органах ретикулоэндотелиальной системы лишь в конце инкубационного периода, чем и объяснялась большая продолжительность последнего [23]. Однако согласно полученным в последние годы экспериментальным данным, инфицированные Т-лимфоциты выходят в кровеносное русло и осуществляют перенос вируса к клеткам кожи уже во время первичной виремии. А длительный период между инфицированием и появлением кожных высыпаний при ветряной оспе отражает время, необходимое VZV для преодоления мощных врожденных иммунных барьеров, особенно продуцируемого эпидермальными клетками IFN- α [24].

Инфекционный процесс является взаимодействием возбудителя и макроорганизма. В процессе эволюции инфекционные агенты генерируют разнообразные механизмы защиты от иммунной атаки [25]. Так и геном VZV кодирует иммуномодуляторные протеины, позволяющие вирусу «ускользнуть» от действия факторов иммунного ответа.

Одной из первых реакций системы врожденного иммунитета при инфицировании VZV является выработка клетками кожи противовирусных цитокинов IFN- α и IFN- β . Однако в инфицированных вирусом ветряной оспы клетках продукция IFN- α снижается [24]. Для запуска продукции IFN- β необходима активация (фосфорилирование) интерферон-регулирующего фактора (IRF3). Геном VZV кодирует IE62-протеин, блокирующий фосфорилирование IRF3, а также IE61-протеин, разрушающий уже активированный IRF3, что приводит к нейтрализации такого элемента врожденного иммунитета как IFN- β [26, 27].

Ключевым моментом воспалительного процесса является активация цитоплазматического фактора транскрипции NF- κ B. Фактор NF- κ B играет центральную роль в развитии реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Его активация ведет к экспрессии генов адгезивных молекул (ICAM, VCAM) и провоспалительных цитокинов (IFN- β , TNF- α , IL-6, IL-8.) NF- κ B также индуцирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC) I класса антигенпрезентирующими клетками, стимулируя активацию Т-клеток. Вирус ветряной оспы нарушает миграцию фактора NF- κ B в ядро инфицированных клеток, блокируя его активацию [28, 29, 30].

Инфицирование VZV приводит к повреждению функции зрелых дендритных клеток, представляющих

антиген Т-лимфоцитам и способствующих запуску адаптивного иммунного ответа [31].

Следующая стратегия обхода вирусом иммунологического контроля заключается в изменении экспрессии белков МНС-I и МНС-II. В инфицированных вирусом клетках нарушается транспорт молекул МНС-I из комплекса Гольджи на клеточную мембрану, что препятствует их распознаванию и цитолизу CD8⁺-лимфоцитами [32]. Другой механизм модуляции иммунного ответа состоит в снижении инфицированными клетками IFN- γ -индуцированной экспрессии белков МНС класса II, вследствие чего клетки теряют способность презентовать антиген CD4⁺-лимфоцитам. Блокирование действия IFN- γ на экспрессию молекул МНС-II нарушает сенсибилизацию Т-лимфоцитов к пептидам VZV, тормозит клональную пролиферацию вирусспецифичных Т-хелперов и высвобождение цитокинов в местах репликации вируса в коже, что дает вирусу необходимый временной интервал для репликации и накопления достаточного количества инфицированных вирусом клеток [33].

Миграция лейкоцитов, в том числе Т-лимфоцитов, в очаг воспаления регулируется молекулами адгезии [34]. В эндотелиальных клетках синтез молекул адгезии индуцируют цитокины. Несмотря на экспрессию провоспалительных цитокинов IFN γ и TNF α в инфицированных VZV клетках эндотелия капилляров кожи, продукция ими молекул Е-селектина, молекул адгезии ICAM-I и VCAM-I снижается, что приводит к запаздыванию развития воспалительной реакции как компонента иммунного ответа [35, 24].

Таким образом, во время начальной фазы репликации в клетках кожи VZV не распознается иммунной системой, не вызывает развитие иммунного ответа, который мог бы препятствовать появлению заполненных вирусом везикул на поверхности кожи.

Репликация вируса в клетках кожи вызывает классические ветряночные высыпания. Точечнообразное появление новых элементов на коже может быть связано с рециркуляцией Т-лимфоцитов через уже имеющиеся элементы сыпи, их инфицированием с развитием вторичной Т-клеточно-ассоциированной вирусемии и повторным заносом вируса в клетки кожи. Этот процесс появления новых высыпаний будет прерван лишь благодаря включению специфического Т-клеточного иммунного ответа [24].

Помимо высыпаний на коже, VZV способен вызывать появление эрозий и поверхностных язвочек на лиственных оболочках, включая слизистые ротоглотки, половых органов, конъюнктиву. Типичным проявлением недостаточности клеточного иммунитета является генерализованная форма ветряной оспы с поражением легких, печени, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы [10].

Вирус ветряной оспы, как все герпесвирусы, обладает тропностью к нейронам. Помимо инфицирования слезок сенсорных ганглиев, где вирус сохраняется пожизненно, могут поражаться кора мозжечка, кора мозга, подкорковая область. Считается, что вирус может про-

никать в нервную систему двумя путями: гематогенно во время вирусемии либо достигая чувствительных ганглиев ретроградным путем, поражая сенсорные аксоны, оканчивающиеся в коже [10, 36].

Хотя ветряночный энцефалит и церебеллит являются наиболее частыми формами поражения нервной системы при ветряной оспе, патогенез их изучен не полностью. По-видимому, развитие ветряночного энцефалита имеет двойкий генез и обусловлено как непосредственно действием самого вируса (генерализация инфекции и репликация вируса в нейронах), так и иммуноопосредованными механизмами – разрушение инфицированных клеток нервной системы цитотоксическими лимфоцитами [37, 38, 39]. В качестве иммунологической предпосылки развития тяжелой формы ветряной оспы с поражением центральной нервной системы рассматривается снижение численности субпопуляции CD3⁺-лимфоцитов, содержащих IFN γ , менее 0,01x10⁹/л, что обуславливает генерализацию инфекционного процесса [40].

Отмечено, что поражение нервной системы при ветряной оспе сопровождается значительным усилением системной продукции IL1 β , IL6, IFN γ и IL10, а также тенденцией к накоплению в крови IL8 и IFN α . Исследователи полагают, что одновременная стимуляция продукции как про-, так и противовоспалительных цитокинов может отражать срыв компенсаторных механизмов и выраженность иммунопатологических нарушений, обуславливающих поражение нервной системы [41]. Установлено также, что в развитии поражения нервной системы при ветряной оспе имеет значение микст-герпесвирусная инфекция. По данным Е. Ю. Скрипченко, у детей, больных ветряной оспой, протекающей с поражением нервной системы, микст-герпесвирусная инфекция выявляется в 82,9% и является фактором, отягощающим течение заболевания [41].

VZV может инфицировать клетки эндотелия сосудов, вызывая васкулит, являющийся пусковым моментом развития энцефалита. В генезе васкулита играет роль и повреждение сосудистой стенки циркулирующими иммунными комплексами [10]. По особенностям вирусного поражения сосудов вариецелла-зостерный энцефалит в настоящее время расценивается как ангиопатия с поражением сосудов большого и малого калибра [37].

Таким образом, VZV обладает тропностью к лимфоцитам, эпителиоцитам, нервной ткани. Результатом инфицирования этих клеток вирусом может быть как легкая форма ветряной оспы с ограничением процесса в коже, так и тяжелые генерализованные формы болезни с поражением внутренних органов и ЦНС. Исход инфекционного процесса зависит от взаимодействия возбудителя с факторами врожденного и приобретенного иммунитета организма-хозяина.

Клеточно-опосредованный иммунный ответ осуществляют в тесном взаимодействии макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры [42]. Первичный иммунный клеточный ответ при ветряной оспе реализуется системой врожденного иммунитета путем активации нату-

ральных киллеров и выработки противовирусных цитокинов [43]. Эти факторы представляются необходимыми для осуществления первоначального иммунного надзора в местах внедрения VZV и запуска адаптивного VZV-специфического иммунного ответа. Натуральные киллеры лизируют инфицированные VZV клетки. Кроме того, активированные NK⁺-клетки являются основным источником продукции IFN γ , который стимулирует рост клонов антигенспецифических Т-клеток. Снижение количества или отсутствие натуральных киллеров ассоциируется с развитием тяжелой формы ветряной оспы [44]. Цитотоксичность натуральных киллеров усиливается под действием IL2. Противовирусная активность в первой фазе иммунного ответа является также результатом продукции IFN α и IFN β , которые блокируют репликацию вируса ветряной оспы.

С появлением первых высыпаний происходит включение адаптивного специфического иммунитета. Проведенные исследования демонстрируют ведущую роль специфического Т-клеточного иммунного ответа в ограничении репликации вируса, предотвращении генерализованных форм болезни, выздоровлении от острой инфекции [39, 40, 43]. Отсутствие или запаздывание индукции распознающих VZV Т-лимфоцитов коррелирует с удлинением фазы виремии, увеличением длительности и интенсивности высыпаний и риском диссеминации инфекции в легкие, печень и другие внутренние органы [10]. При ветряной оспе первичный Т-клеточный ответ характеризуется преимущественной продукцией цитокинов Th1-типа при снижении или отсутствии выработки Th2 типа цитокинов, таких как IL-4 или IL-10 [43], что определяет смещение баланса двух форм иммунного ответа (клеточного и гуморального) в пользу клеточного звена. У пациентов с атопией инфицирование VZV приводит к переключению иммунного ответа с Th 2 типа на Th 1 типа [45].

Т-клетки, распознающие VZV-антиген, выделяют провоспалительные цитокины, включая IL2 и IFN γ , стимулирующей клональную пролиферацию специфических Т-клеток. Как и альфа-интерферон, IFN γ имеет прямой противовирусный эффект и обнаруживается в сыворотке во время острой фазы ветряной оспы. Взрослые демонстрируют более низкие по сравнению с детьми показатели IFN γ , чем объясняется больший риск затяжного течения и тяжелой формы болезни в этой возрастной группе. Продукция провоспалительных цитокинов IFN γ , IL12, TNF α необходима для ограничения репликации вируса и генерализации инфекции [46].

Продукция провоспалительных цитокинов Т-хелперами первого типа сопровождается активацией моноцитов-макрофагов и цитотоксических клеток [47]. Лизис инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами является важным компонентом иммунного ответа на многие патогены вирусной природы. Цитотоксические CD8⁺-лимфоциты распознают вирусные пептиды в комплексе с молекулами MHC I класса. В случае с VZV и другими герпесвирусами, функцию цитотоксичности выполняют также CD4⁺-лимфоциты,

распознающие инфицированные клетки, экспрессирующие маркеры MHC II класса [48]. Цитотоксические лимфоциты лизируют инфицированные клетки наряду с натуральными киллерами. Низкие показатели врожденного иммунитета (натуральные киллеры) и иммунорегуляторных CD3⁺-лимфоцитов, обеспечивающих кооперацию отдельных звеньев иммунитета, определяют развитие тяжелой формы ветряной оспы [39, 40].

Адаптивный VZV-специфический иммунный ответ включает индукцию не только Т-лимфоцитов, но и CD20⁺-клеток с развитием реакций гуморального адаптивного иммунитета.

Гуморальный иммунный ответ при ветряной оспе связан с индукцией В-лимфоцитов и выработкой Ig G, Ig M, Ig A к различным вирусным белкам, включая гликопротеины, регуляторные и структурные белки, энзимы [43, 49]. Обычно продукция антител начинается на 1-3 день клинической манифестации ветряной оспы, уровень иммуноглобулинов достигает максимума на 4-8 неделе болезни, остается высоким на протяжении 6-8 месяцев, а затем снижается [43]. Ig A к VZV появляются в назофарингеальном секрете параллельно с их обнаружением в сыворотке и нарастают в течение 3-4 недель.

Антитела к VZV способны нейтрализовать вирус непосредственно либо в присутствии комплемента, а также индуцировать антителозависимый лизис инфицированных клеток цитотоксическими лимфоцитами. Антитела к gE и gI вируса обладают комплемент-зависимой нейтрализующей активностью, тогда как антитела, связывающие gB, gH, gC, активны независимо от присутствия комплемента [10]. Антитела к gH вируса *in vitro* не только нейтрализуют VZV, но и ограничивают его распространение от зараженных клеток к неинфицированным, ингибируя экспрессию различных гликопротеинов вируса и действуя в синергизме с α -, β -, γ -интерферонами и TNF- α . Образующиеся ЦИК лизируются макрофагами.

Клиническое значение гуморального иммунитета подтверждается экспериментальными моделями, которые демонстрируют, что моноклональные антитела к gH протенну, введенные в течение первых 6 часов после контакта, подавляют репликацию вируса *in vivo*, сводят к минимуму число инфицированных вирусом клеток. Введение антител к gH в более поздние сроки, через 4 дня после контакта, не могло предотвратить инфекцию, а только снижало уровень репликации вируса [50, 51]. Однако, если ранее назначение высокотитрованного VZV иммуноглобулина (VariZIG) для постэкспозиционной профилактики и снижения тяжести болезни у иммунокомпрометированных пациентов считалось эффективным лишь в течение первых 96 часов от момента контакта, то в настоящее время этот интервал увеличен до 10 суток, хотя по-прежнему рекомендуется наиболее раннее введение препарата [52]. Трансплацентарно полученные Ig G защищают младенцев от ветряной оспы или снижают тяжесть заболевания в течение первых 6 месяцев жизни [43]. Согласно другим данным, материнские антитела катаболизируются уже через 2 месяца от рождения, и ребенок становится восприимчивым к ветряной оспе [53].

Таким образом, оба звена адаптивного иммунитета – гуморальное и клеточное – у иммунокомпетентных лиц запускаются практически одновременно и достаточно рано в клиническом течении заболевания. Тем не менее, роль только активного гуморального ответа в контроле первичной VZV-инфекции представляется ограниченной. Ранние исследования показывают, что у детей с агаммаглобулинемией ветряная оспа не сопровождалась развитием тяжелых форм и осложнений болезни, хотя эти пациенты не получали заместительной терапии иммуноглобулинами. Напротив, у больных с клеточными иммунодефицитами, несмотря на адекватную продукцию специфических антител, наблюдались тяжелые диссеминированные формы ветряной оспы [10]. Факторы гуморального иммунитета (полученные трансплентарно или экзогенным путем антитела) ограничивают инфекционность вируса и его репликацию в начальной фазе заболевания – инкубационном периоде, непосредственно после контакта, что подтверждается экспериментальными моделями патогенеза и клиническими наблюдениями. Назначение иммуноглобулинов в остром периоде ветряной оспы не влияет на течение болезни. Эти данные обосновывают целесообразность применения иммуноглобулинов для ранней пост-экспозиционной профилактики, но не для лечения ветряной оспы.

Сопряженная активность врожденных и адаптивных иммунных реакций при ветряной оспе способствует связыванию, утилизации вируса и выздоровлению от острой инфекции. Отсутствие кооперации между различными звеньями иммунной системы приводит к развитию тяжелой формы ветряной оспы и генерализации инфекционного процесса с поражением центральной нервной системы [40].

VZV-специфические антитела Ig G и CD4+, CD8+ лимфоциты сохраняются в течение десятилетий после перенесенной ветряной оспы [43]. Формируется стойкий иммунитет, который не является стерильным, т.к. вирус продолжает персистировать в дорсальных ганглиях. Несмотря на знания о патогенезе ветряной оспы, понятно, почему повторные случаи заболевания являются казуистикой.

Функция адаптивного VZV-специфического иммунитета состоит в защите организма от реинфекции при контактах с больными ветряной оспой и от реактивации обостренной латентной инфекции. Но сами эти эндогенные и экзогенные воздействия вируса представляют механизмы поддержания и стимулирования постоянного иммунитета [54]. У иммунных лиц после контактов с больными ветряной оспой происходит нарастание клеточной пролиферации и уровня Ig G, Ig M, Ig A к VZV-антигену без развития клиники заболевания, т.е. повторные контакты обладают «бустер»-эффектом в отношении специфического иммунитета. Реактивация латентного вируса может быть субклинической, когда репликация вируса ограничивается быстро мобилизовавшимися иммунными клетками, что предотвращает появление кожных высыпаний. Норе-Simpson назвал такие повторные случаи опоясывающего герпеса «обуздывающими реверсиями» и считал, что они могут проявлять-

ся болью в соответствующем дерматоме без появления сыпи – синдром, известный как *zoster sine herpette* [54]. Клинически манифестная реактивация в виде опоясывающего герпеса развивается в случае, когда, несмотря на вышеописанные механизмы поддержания иммунитета, число специфических Т-клеток становится ниже порогового уровня, что наблюдается у людей старшего возраста (возрастная инволюция иммунной системы), а также у пациентов с иммуносупрессией клеточного звена [55]. На реактивацию инфекции влияет также иммунный статус пациента в момент заболевания ветряной оспой. Низкий уровень специфического иммунного ответа при первичной инфекции наблюдается у детей, инфицированных перинатально, перенесших ветряную оспу в младенчестве, либо у ВИЧ-инфицированных с CD4+-лимфопенией, что определяет высокий риск реактивации инфекции уже в детском возрасте в этих группах больных [56, 57]. Именно Т-клеточный иммунный ответ, играющий критическую роль в патогенезе первичной инфекции, необходим и для предотвращения реактивации латентной VZV-инфекции. Антитела к VZV, защищающие от реинфекции при контактах с больными ветряной оспой, не влияют на «устойчивость» к опоясывающему герпесу. Большое количество вирусных частиц, продуцируемое при опоясывающем герпесе, приводит к значительному повышению уровня VZV-специфического иммунитета, что защищает организм от рецидивов и объясняет редкость повторных эпизодов опоясывающего герпеса у иммунокомпетентных лиц [54].

Заключение

Таким образом, в заключение можно отметить, что многие аспекты иммунопатогенеза ветряной оспы к настоящему времени освещены довольно подробно в отечественной и зарубежной литературе, хотя остается и достаточное количество спорных моментов. Знание особенностей иммунной перестройки при данной инфекции имеет не только теоретическую, но и практическую ценность и может быть использовано для прогнозирования тяжести течения болезни в различных группах больных, определения необходимости и рационального подбора иммуномодулирующей терапии, выбора стратегии и средства профилактики. ■

Сабитов А.У. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; *Фомин В.В.* - д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; *Шарова А.А.* - к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Шарова А. А. Адрес для переписки: 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189, телефон: (343)2669537, e-mail: sharova1977@mail.ru

Литература:

1. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (2): 6-25.
2. Воронин Е. М. Современные эпидемиологические особенности ветряной оспы и подходы к ее профилактике [автореф. дис. канд. мед. наук]. Москва: ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ. 2012; 1-24.
3. Bonanni P., Breuer J., Gershon A. et al. Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach [review]. BMC Med 2009; 7: 26.
4. Liese J. G., Grote V., Rosenfeld E. et al. ESPED Varicella Study Group. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27 (2): 119-24.
5. Cameron J. C., Allan G., Johnston F., Finn A., Heath P. T., Booy R. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2007; 92 (12): 1062-6.
6. Marchetto S., de Benedictis F. M., de Martino M. et al. Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1490-3.
7. Reynolds M. A., Watson B. M., Platt-Adams K. K. et al. Epidemiology of Varicella Hospitalizations in the United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 (Suppl 2): 120-6.
8. Wiegner V., Schick J., Beer M. et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients – a single centre 6-year analysis [abstract]. *BMC Pediatr* 2011; 11 (1): 31.
9. Хахалин Л. Н., Соловьева Е. В. Герпесвирусные заболевания человека. Клиническая фармакология и терапия. 1998; 7 (1): 40-4.
10. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E. et al., editors. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
11. Gilden D., Nagel M. A., Mahalingam R. et al. Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. *Future Neurol* 2009; 4 (1): 103-17.
12. Исаков В. А., Борисова В. В., Исаков Д. В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей. СПб.: Лань; 1999.
13. Suenaga T., Satoh T., Sombonthon P., Kawaguchi Y., Mori Y., Arase H. Myelin-associated glycoprotein mediates membrane fusion and entry of neurotropic herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (2): 866-71.
14. Grose C., Carpenter J. E., Jackson W., Duus K. M. Overview of varicella-zoster virus glycoproteins gC, gH and gL. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 342: 113-28.
15. Zerboni L., Berarducci B., Rajamani J., Jones C. D., Zehnder J. L., Arvin A. M. Varicella-zoster virus glycoprotein E is a critical determinant of virulence in the SCID mouse-human model of neuropathogenesis. *J Virol* 2011; 85 (1): 98-111.
16. Mori Y., Sadaoka T. Varicella-zoster virus glycoprotein M. [review]. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 342: 147-54.
17. Mueller N. H., Gilden D. H., Cohrs R. J., Mahalingam R., Nagel M. A. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008; 26 (3): 675-97.
18. Hambleton S., Gershon A. A. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (1): 70-80.
19. Ku C. C., Padilla J. A., Grose C., Butcher E. C., Arvin A. M. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol* 2002; 76 (22): 11425-33.
20. Berarducci B., Rajamani J., Zerboni L., Che X., Sommer M., Arvin A. M. Functions of the unique N-terminal region of glycoprotein E in the pathogenesis of varicella-zoster virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (1): 282-7.
21. Abendroth A., Kinchington P. R., Slobedman B. Varicella-zoster virus immune evasion strategies. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 342: 155-71.
22. Arvin A. M., Moffat J. F., Sommer M. et al. Varicella-zoster virus T cell tropism and the pathogenesis of skin infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 342: 189-209.
23. Arvin A. M. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9 (3): 361-381.
24. Ku C. C., Besser J., Abendroth A., Grose C., Arvin A. M. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol* 2005; 79 (5): 2651-8.
25. Атауллаханов Р. И., Гинцбург А. Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. Педиатрия. 2005; 4 (Приложение 8): 47-61.
26. Sen N., Sommer M., Che X., White K., Ruyechan W. T., Arvin A. M. Varicella-zoster virus immediate-early protein 62 blocks interferon regulatory factor 3 (IRF3) phosphorylation at key serine residues: a novel mechanism of IRF3 inhibition among herpesviruses. *J Virol* 2010; 84 (18): 9240-53.
27. Zhu H., Zheng C., Xing J. et al. Varicella-zoster virus immediate-early protein ORF61 abrogates the IRF3-mediated innate immune response through degradation of activated IRF3. *J Virol* 2011; 85 (21): 11079-89.
28. Jones J. O., Arvin A. M. Inhibition of the NF-kappaB pathway by varicella-zoster virus in vitro and in human epidermal cells in vivo. *J Virol* 2006; 80 (11): 5113-24.
29. El Mjiyad N., Bontems S., Gloire G. et al. Varicella-zoster virus modulates NF-kappaB recruitment on selected cellular promoters. *J Virol* 2007; 81 (23): 13092-104.
30. Sloan E., Henriquez R., Kinchington P. R., Slobedman B., Abendroth A. M. Varicella-Zoster Virus inhibition of the NF- κ B pathway during infection of human dendritic cells: role for open reading frame 61 as a modulator of NF- κ B activity. *J Virol* 2012; 86 (2): 1193-202.
31. Huch J. H., Cunningham A. L., Arvin A. M. et al. Impact of varicella-zoster virus on dendritic cell subsets in human skin during natural infection. *J Virol* 2010; 84 (8): 4060-72.
32. Abendroth A., Lin I., Slobedman B., Ploegh H., Arvin A. M. Varicella-zoster virus retains major histocompatibility complex class I proteins in the Golgi compartment of infected cells. *J Virol* 2001; 75 (10): 4878-88.
33. Zuo J., Rowe M. Herpesviruses placating the unwilling host: manipulation of the MHC class II antigen presentation pathway. *Viruses* 2012; 4 (8): 1335-53.
34. Campbell J. J., Butcher E. C. Chemokines in tissue-specific and microenvironment specific lymphocyte homing. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 336-41.
35. Nikkels A. F., Sadzot-Delvaux C., Piñard G. E. Absence of intercellular adhesion molecule 1 expression in varicella zoster virus-infected keratinocytes during

- herpes zoster: another immune evasion strategy? *Am J Dermatopathol* 2004; 26 (1): 27–32.
36. Деконенко Е. П., Шишкина Л. В. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием. *Журн. неврол. и психиат. им. Корсакова*. 2008; 108 (2): 54–9.
 37. Kleinschmidt-DeMasters B. K., Gilden D. H. Varicella-zoster virus infections of the nervous system: clinical and pathologic correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125 (6): 770–80.
 38. Gnann J. W. Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002; 186 (Suppl 1): 91– 8.
 39. Ксенофонтова О. Л. Клинико-иммунологические закономерности и оптимизация лечения ветряной оспы у детей [дис. канд. мед. наук]. Екатеринбург: Уральская гос. мед. акад. Минздрава РФ. 2002; 1–121.
 40. Шарова А. А. Клиника и функциональное состояние врожденного и адаптивного иммунитета при ветряной оспе у детей [дис. канд. мед. наук]. Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМА Минздрава РФ. 2012; 1–147.
 41. Скрипченко Е. Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей [автореф. дис. канд. мед. наук]. СПб: ГБОУ ВПО СПбГМПА Минздрава РФ. 2013; 1–23.
 42. Фрейдлин И. С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей. СПб.: [б.и.]; 1998.
 43. Arvin A. M. Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus: an overview. *J Infect Dis* 2008; 197 (Suppl 2): 58–60.
 44. Vossen M. T., Biezeveld M. H., de Jong M. D. et al. Absence of circulating natural killer and primed CD8+ cells in life-threatening varicella. *J Infect Dis* 2005; 191 (2): 198–206.
 45. Fujimura T., Yamanashi R., Masuzawa M. et al. Conversion of the CD4+ T cell profile from T(H2)-dominant type to T(H1)-dominant type after varicella-zoster virus infection in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100 (2): 274–82.
 46. Torigo S., Ihara T., Kamiya H. IL-12, IFN-gamma, and TNF-alpha released from mononuclear cells inhibit the spread of varicella-zoster virus at an early stage of varicella. *Microbiol Immunol* 2000; 44 (12): 1027–31.
 47. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М.: Мир; 2006.
 48. Weinberg A., Levin M. J. VZV T cell-mediated immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 342: 341–57.
 49. Ceroni A., Sibani S., Baiker A. et al. Systematic analysis of the IgG antibody immune response against varicella zoster virus (VZV) using a self-assembled protein microarray. *Mol Biosyst* 2010; 6 (9):1604–10.
 50. Shiraki K., Daikoku T., Takemoto M. et al. Neutralizing anti-gH antibody of varicella-zoster virus modulated distribution of gH and induced gene regulation mimicking latency. *J Virol* 2011; 85 (16): 8172–80.
 51. Vleck S. E., Oliver S. L., Reichelt M. et al. Antigliycoprotein H antibody impairs the pathogenicity of varicella-zoster virus in skin xenografts in the SCID mouse model. *J Virol* 2010; 84 (1): 141–52.
 52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61 (12): 212.
 53. Leuridan E., Hens N., Hutse V., Aerts M., Van Damme P. Kinetics of maternal antibodies against rubella and varicella in infants. *Vaccine* 2011; 29 (11): 2222–6.
 54. Oxman M. N. Herpes zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and immunosenescence. *JAOA* 2009; 109 (6): 13–7.
 55. Gelb L. D. Reducing the incidence and severity of herpes zoster and PHN with zoster vaccination. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109 (6): 18–21.
 56. Kurlan J. G., Connelly B. L., Lucky A. W. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus. Four case reports and a review of infantile herpes zoster. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1268–72.
 57. Gershon A. A., Mervish N., P. LaRussa et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997; 176 (6): 1496–500.