

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-06:616.834-002.152

Никифоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З., Скрипкина П.А.

РЕАКТИВАЦИЯ ВИРУСА *VARICELLA ZOSTER* ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье приведены современные представления об эпидемиологии, клинических проявлениях и путях профилактики инфекции, вызываемой Varicella zoster virus (VZV) у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; Varicella zoster virus; опоясывающий лишай.

Для цитирования: Никифоров В.В., Дворников А.С., Шахмарданов М.З., Скрипкина П.А. Реактивация вируса Varicella zoster при ВИЧ-инфекции. Актуальные вопросы. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (6): 300-303. DOI: 10.17816/EID40930

Nikiforov V. V., Dvornikov A. S., Shakhmardanov M. Z., Skripkina P. A.

REACTIVATION OF VARICELLA ZOSTER VIRUS IN HIV INFECTION. ACTUAL ISSUES

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

The article presents current views on epidemiology, clinical manifestations, and ways of the prevention infection caused by Varicella Zoster virus in HIV-infected patients.

Key words: HIV infection; Varicella zoster virus; shingles.

For citation: Nikiforov V. V., Dvornikov A. S., Shakhmardanov M. Z., Skripkina P. A. Reactivation of Varicella Zoster virus in HIV infection. Actual issues. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 300-303. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40930

For correspondence: Murad Z. Shakhmardanov, MD, PhD, DSci., professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: mur2025@rambler.ru, arboelisa@mail.ru

Information about authors:

Butenko A.M., orcid.org/0000-0001-06152-5685, Scopus id: 7006032903

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 19.10.2016

Accepted 15.11. 2016

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии России, в минувшем 2015 г. продолжился рост заболеваемости населения РФ ВИЧ-инфекцией: число зарегистрированных заболевших составило 86 599 и превысило аналогичный показатель за 2014 г. на 11,5%.

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции, до настоящего времени не решен вопрос профилактики оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных. Эти инфекции по-прежнему возникают у иммунодефицитных пациентов, в том числе на фоне эффективной антиретровирусной терапии (АРТ) [1].

Иммуносупрессивный фон организма больного

служит основой для активации вируса варицелла зостер (*Varicella zoster virus* – VZV) [2], а степень распространения кожных проявлений зависит от глубины иммунодефицита [3].

Многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей расширили знания об эпидемиологии, причинах развития, клинических проявлениях и возможных критериях отбора для специфической профилактики герпесвирусной инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Как известно, VZV – возбудитель ветряной оспы. Первичная инфекция обычно у детей приводит к ветрянке (ветряной оспе), после чего вирус “скрывается” в ганглиозных нейронах спинного мозга. VZV широко распространен среди населения земного шара, в том числе у абсолютно здоровых людей и даже астронавтов [4, 5].

Однако распространенный опоясывающий

Для корреспонденции: Шахмарданов Мурад Зияудинович, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mur2025@rambler.ru

лишай встречаются редко у здоровых лиц, которые не принимают иммуносупрессивных препаратов, не страдают онкопатологией или какой-либо иной болезнью, сопровождающейся иммунодепрессией [3].

Снижение клеточного иммунитета к VZV с возрастом при иммуносупрессии, связанной с применением цитостатиков после трансплантации органов, а также в результате онкологических заболеваний или ВИЧ-инфекции, приводит к реактивации VZV, развитию кожных проявлений в виде опоясывающего лишая и часто хронической боли (постгерпетической невралгии). Опоясывающий лишай встречаются у значительной части ВИЧ-инфицированных взрослых [2, 6, 7] и детей [8], он характеризуется затяжным и рецидивирующим течением. По данным отечественных исследователей, поражения кожи наблюдают у 69% ВИЧ-инфицированных больных, из них по частоте встречаемости герпесвирусные инфекции занимают третье место после грибковых поражений кожи и себорейного дерматита [9]. В то же время герпетические высыпания, обусловленные реактивацией VZV, сопровождаются сильными болями, оставляют рубцы, рецидивируют, что не наблюдается у лиц без иммунного дефицита [9].

Общеизвестно, что основной путь передачи ВИЧ-инфекции в России – парентеральный (инъекционный), а группу риска по данному заболеванию составляют потребители инъекционных психоактивных веществ (ПАВ). Проведенные авторами настоящей работы наблюдения за 922 больными ВИЧ-инфекцией, находившимися на излечении в ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» ДЗ г. Москвы (дир. – главный психиатр-нарколог МЗ РФ, проф. Брюн Е.А.) в 2013–2015 гг., показали, что реактивация инфекции, вызываемой VZV в виде опоясывающего лишая, отмечена в анамнезе более чем у 60% больных.

В результате повторной активации VZV могут развиваться также поражения центральной нервной системы (вплоть до менингоэнцефалитов) и органа зрения, которые встречаются у 11% ВИЧ-инфицированных людей [10, 11]. Важно, что развивающиеся в результате активации VZV неврологические и глазные болезни могут протекать при отсутствии кожных проявлений [10, 12]. На активацию VZV при манифестации неврологической и глазной патологии при отсутствии кожных проявлений указывают возрастающие в 5 раз VZV-специфические антитела [13]. Проведенный рядом авторов анализ 200 парных сывороток и образцов спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов с неврологической патологией без кожных проявлений указал на реактивацию VZV, что доказано повышением титров

специфических IgG-антител в сыворотке крови и обнаружением ДНК вируса в спинномозговой жидкости [14].

Употребление ПАВ рассматривают в качестве фактора риска, способствующего активации герпесвирусной инфекции у иммунодефицитных пациентов [15].

В наших наблюдениях за ВИЧ-инфицированными пациентами наркологического стационара реактивация герпесвирусной инфекции происходила в том числе на фоне АРТ, что связано с дополнительной иммуносупрессией ПАВ.

Кожные проявления инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-инфицированных, встречаются в несколько раз (по некоторым данным, в 30 раз) чаще, чем у людей, не имеющих ВИЧ-инфекции [16, 17].

Каковы объективные критерии риска реактивации клинических проявлений, вызываемых VZV?

Проведенные в США исследования показали, что около 1/3 больных на момент диагностики ВИЧ-инфекции имеют уровень CD4-клеток ниже 200 в 1 мм³, что подвергает их повышенному риску развития оппортунистических инфекций, в том числе реактивации герпесвирусных инфекций [18]. При этом развитие последних возможно и у пациентов с уровнем CD4-клеток более 200 в 1 мм³, у таких пациентов наиболее распространены кандидоз пищевода, саркома Капоши и туберкулез [19]. Факторы, связанные с повышенным риском развития герпесвирусных и других оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4-клеток более 500 в 1 мм³, – инъекционное потребление наркотиков, старший возраст и детекция в крови РНК ВИЧ более 10 000 копий/мл [19].

Профилактика. Специфическая профилактика инфекции, вызываемой VZV, пока ограничена популяцией пациентов, неиммунных по данному заболеванию [1]. Живая аттенуированная вакцина против VZV рекомендована к применению у ВИЧ-инфицированных детей с уровнем CD4-клеток более 15% [20–22].

У ВИЧ-инфицированных взрослых, серонегативных по VZV, рекомендована вакцинация против ветряной оспы в случаях, когда уровень CD4-клеток более 200/мм³ [23].

Анализ результатов использования аттенуированной вакцины у ВИЧ-инфицированных взрослых с уровнем CD4-клеток более 200 в 1 мм³ и РНК ВИЧ менее 50 копий/мл доказал безопасность вакцины и выработку протективного уровня антител [24].

Вопросы специфической профилактики инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4-клеток ниже 200 в 1 мм³ и у лиц старше 60 лет, в настоящее время обсуждают [1, 17, 23].

Таким образом, отсутствие радикальных способов профилактики реактивации VZV в группах иммунодефицитных больных с низкими показателями уровней CD4-клеток повышает актуальность контроля и коррекции собственного иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Zanoni B.C., Gandhi R.T. Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2014; 28 (3): 501–18.
- Shin B.S., Na C.H., Song I.G., Choi K.C.. A case of human immunodeficiency virus infection initially presented with disseminated herpes zoster. *Ann. Dermatol.* 2010; 22: 199–202.
- Shashikant Malkud, Santosh M Patil. Disseminated cutaneous herpes zoster in a patient with uncontrolled diabetes mellitus. *J. Clin. Diag. Res.* 2015; 9 (7): 1–2.
- Mehta S.K., Tyring S.K., Gilden D.H., Cohrs R.J., Leal M.J., Castro V.A., Feiveson A.H. et al. Varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 654–7.
- Cohrs R.J., Mehta S.K., Schmid D.S., Gilden D.H., Pierson D.L. Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 1116–22.
- De La Blanchardiere A., Rozenberg F., Caumes E., Picard O., Lionnet F., Livartowski J. et al. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 263–9.
- Vafai A., Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 372–80.
- Gershon A.A., Mervish N., LaRussa P., Steinberg S., Lo S.H., Hodes D. et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1496–500.
- Нагибина М.В., Мартынова Н.Н., Преснякова О.А., Вдовина Е.Т., Груздев Б.М. Особенности клиники и лечения поражения кожи при ВИЧ-инфекции. *Лечащий врач.* 2015; (2): 4–6.
- Burke D.G., Kalayjian R.C., Vann V.R., Madreperla S.A., Shick H.E., Leonard D.G. Polymerase chain reaction detection and clinical significance of varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1080–4.
- Corti M., Villafane M., Vittar N., Banco M., Priarone M. et al. Meningoencephalomyelitis with vasculitis due to varicella zoster virus: a case report and review of the literature. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2015; 57 (6): 505–8.
- Gilden D., Cohrs R.J., Mahalingam R., Nagel M.A. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. *Top. Microbiol. Immunol.* 2010; 342: 243–53.
- Ljungman P., Lönnqvist B., Gahrton G., Ringdén O., Sundqvist V.A., Wahren B. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J. Infect. Dis.* 1986; 153: 840–7.
- Birlea M., Arendt G., Orhan E., Schmid D.S., Bellini W.J., Schmidt Ch. et al. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J. Neurol. Sci.* 2011; 304 (1–2): 22–4.
- Nacher M., Basurko C., Adenis A., Gaubert-Marechal E., Mosnier E. et al. Predictive Factors of Herpes Zoster HIV-Infected Patients: Another Adverse Effect of Crack Cocaine//Published online 2013 Nov 11. doi: 10.1371/journal.pone.0080187 PMID: PMC3823845
- Wilkin T., Lee J.Y., Lensing S.Y. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (8): 1246–53.
- Yi-Chieh Lee, Chien-Ching Hung, Mao-Song Tsai, Jun-Yu Zhang, Pei-Ying Wu et al. Incidence and risk factors of herpes

- zoster in human immunodeficiency virus-positive patients initiating combination antiretroviral therapy in Taiwan. *J. Microbiol., Immunol. and Infection.* 2016: 1–7.
- Buchacz K., Armon C., Palella F.J. et al. CD4 Cell Counts at HIV Diagnosis among HIV Outpatient Study Participants, 2000–2009. *AIDS research and treatment.* 2012: 869 841. [PMC free article] [PubMed].
- Mocroft A., Furrer H.J., Miro J.M. et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count ≥ 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013; 57 (7): 1038–47. [PubMed].
- Buchbinder S.P., Katz M.H., Hessel N.A. et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1992; 166 (5): 1153–6.
- Son M., Shapiro E.D., LaRussa P. et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J. Infect. Dis.* 2010; 201 (12): 1806–10.
- Taweessith W., Puthanakit T., Kowitdamrong E. et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (4): 320–4.
- Aberg J.A., Gallant J.E., Ghanem K.G., Emmanuel P., Zingman B.S., Horberg M.A. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (1): 1–34.
- Benson C., Hua L., Andersen J. et al. ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Seattle, Washington; 2012: Abstract #96.

REFERENCES

- Zanoni B.C., Gandhi R.T. Update on opportunistic infections in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2014; 28 (3): 501–18.
- Shin B.S., Na C.H., Song I.G., Choi K.C.. A case of human immunodeficiency virus infection initially presented with disseminated herpes zoster. *Ann. Dermatol.* 2010; 22: 199–202.
- Shashikant Malkud, Santosh M Patil. Disseminated cutaneous herpes zoster in a patient with uncontrolled diabetes mellitus. *J. Clin. Diag. Res.* 2015; 9 (7): 1–2.
- Mehta S.K., Tyring S.K., Gilden D.H., Cohrs R.J., Leal M.J., Castro V.A., Feiveson A.H. et al. Varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 654–7.
- Cohrs R.J., Mehta S.K., Schmid D.S., Gilden D.H., Pierson D.L. Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 1116–22.
- De La Blanchardiere A., Rozenberg F., Caumes E., Picard O., Lionnet F., Livartowski J. et al. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodeficiency virus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 263–9.
- Vafai A., Berger M. Zoster in patients infected with HIV: a review. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 372–80.
- Gershon A.A., Mervish N., LaRussa P., Steinberg S., Lo S.H., Hodes D. et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1496–500.
- Nagibina M.V., Martynova N.N., Presnyakova O.A., Vdovina E.T., Gruzdev B.M. Features of clinic and treatment of skin lesions in HIV infection. *Lechashchiy vrach.* 2015; (2): 4–6. (in Russian)
- Burke D.G., Kalayjian R.C., Vann V.R., Madreperla S.A., Shick H.E., Leonard D.G. Polymerase chain reaction detection and

- clinical significance of varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid from human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1080–4.
11. Corti M., Villafane M., Vittar N., Banco M., Priarone M. et al. Meningoencephalomyelitis with vasculitis due to varicella zoster virus: a case report and review of the literature. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2015; 57 (6): 505–8.
 12. Gilden D., Cohrs R.J., Mahalingam R., Nagel M.A. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. *Top. Microbiol. Immunol.* 2010; 342: 243–53.
 13. Ljungman P., Lönnqvist B., Gahrton G., Ringdén O., Sundqvist V.A., Wahren B. Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J. Infect. Dis.* 1986; 153: 840–7.
 14. Birlea M., Arendt G., Orhan E., Schmid D.S., Bellini W.J., Schmidt Ch. et al. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J. Neurol. Sci.* 2011; 304 (1–2): 22–4.
 15. Nacher M., Basurko C., Adenis A., Gaubert-Marechal E., Mosnier E. et al. Predictive Factors of Herpes Zoster HIV-Infected Patients: Another Adverse Effect of Crack Cocaine//Published online 2013 Nov 11. doi: 10.1371/journal.pone.0080187 PMID: PMC3823845
 16. Wilkin T., Lee J.Y., Lensing S.Y. et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (8): 1246–53.
 17. Yi-Chieh Lee, Chien-Ching Hung, Mao-Song Tsai, Jun-Yu Zhang, Pei-Ying Wu et al. Incidence and risk factors of herpes zoster in human immunodeficiency virus-positive patients initiating combination antiretroviral therapy in Taiwan. *J. Microbiol., Immunol. and Infection.* 2016: 1–7.
 18. Buchacz K., Armon C., Palella F.J. et al. CD4 Cell Counts at HIV Diagnosis among HIV Outpatient Study Participants, 2000–2009. *AIDS research and treatment.* 2012: 869 841. [PMC free article] [PubMed].
 19. Mocroft A., Furrer H.J., Miro J.M. et al. The incidence of AIDS-defining illnesses at a current CD4 count $\geq$ 200 cells/ μ L in the post-combination antiretroviral therapy era. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013; 57 (7): 1038–47. [PubMed].
 20. Buchbinder S.P., Katz M.H., Hessel N.A. et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1992; 166 (5): 1153–6.
 21. Son M., Shapiro E.D., LaRussa P. et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J. Infect. Dis.* 2010; 201 (12): 1806–10.
 22. Taweesith W., Puthanakit T., Kowitdamrong E. et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (4): 320–4.
 23. Aberg J.A., Gallant J.E., Ghanem K.G., Emmanuel P., Zingman B.S., Horberg M.A. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (1): 1–34.
 24. Benson C., Hua L., Andersen J. et al. ZOSTAVAX is generally safe and immunogenic in HIV+ adults virologically suppressed on ART: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Seattle, Washington; 2012: Abstract #96.

Поступила 19.10.2016

Принята в печать 15.11.2016

Сведения об авторах:

Никифоров Владимир Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com; **Дворников Антон Сергеевич**, доктор мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, dvornikov_as@rsmu.ru; **Скрипкина Полина Александровна**, канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: polina.skripkina@mail.ru