

ОБМЕН ОПЫТОМ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.834 - 002.152

Полякова Д.М., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З.

ИММУНИТЕТ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА У ВЗРОСЛЫХ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ *VARICELLA ZOSTER*

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117513, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1

*В связи с широким распространением герпесвирусных инфекций и увеличением количества болезней, угнетающих иммунитет, у современного течения инфекции, вызываемой *Varicella zoster*, имеются особенности. Если раньше опоясывающий герпес считался болезнью возраста 60 лет и более, то сейчас им все чаще заболевают лица моложе 60 лет. В статье показано, что группы лиц, имеющих вторичный иммунодефицит, имеют более высокий риск реактивации *Varicella zoster*. Больные ВИЧ-инфекцией, миеломой и другими иммунокомпрометирующими заболеваниями, чаще подвержены заболеваемости опоясывающим герпесом. Приведены данные собственных исследований, подтверждающие существующие сведения о том, что хроническая патология, прямо или опосредованно влияющая на клеточный иммунитет, в частности, на Т-лимфоциты, также является риском возникновения опоясывающего герпеса в возрасте до 60 лет. В связи с тем, что инфекция, вызываемая *Varicella zoster*, на фоне вторичного иммунодефицита протекает в более тяжелой форме, чем у лиц, не страдающих иммунодефицитом, обсуждаются вопросы профилактики рецидивов данного заболевания путем вакцинации и химиопрофилактики. В соответствии с имеющимися представлениями охарактеризованы показания к проведению специфической профилактики у ВИЧ-инфицированных и онкологических больных. Важными критериями при этом являются показатели уровней CD4 лимфоцитов, стадия основного заболевания и сроки, прошедшие после последнего курса химиотерапии. Так как все зарегистрированные вакцины против *Varicella zoster* являются живыми аттенуированными, это увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений. Обсуждаются перспективы создания и пути повышения комбинированных иммунобиологических препаратов.*

Ключевые слова: *Varicella zoster*; клеточный иммунитет; иммунопрофилактика; иммунокомпрометированные пациенты.

Для цитирования: Полякова Д.М., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. Иммуниет и вакцинопрофилактика у взрослых при инфекции, вызываемой вирусом *Varicella zoster*. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(2): 84-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-84-87>.

Polyakova D.M., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z.

IMMUNITY AND VACCINE PROPHYLAXIS IN ADULTS WITH INFECTION CAUSED BY *VARICELLA ZOSTER* VIRUS

Russian national research medical university named N.I. Pirigov the Ministry of health of Russia, 1 Ostrovityanova str., 117513, Moscow, Russia

*Due to the wide spread of herpesvirus infections and the increase in the number of diseases that inhibit the immune system, the modern course of infection caused by *Varicella zoster* has features. If earlier herpes zoster was considered a disease of the age of 60 years or more, now they are increasingly ill persons under 60 years. The article shows that groups of people with secondary immunodeficiency have a higher risk of reactivation of *Varicella zoster*. Patients with HIV infection, myeloma and other immunocompromising diseases are more likely to be affected by herpes zoster. The data of own researches confirming the existing data that the chronic pathology directly or indirectly influencing cellular immunity, in particular, on T-lymphocytes, is also risk of occurrence at the age of 60 years are given. Due to the fact that the infection caused by *Varicella zoster*, against the background of secondary immunodeficiency occurs in a more severe form than in persons who do not suffer from immunodeficiency, the prevention of relapses of the disease by vaccination and chemoprophylaxis are discussed. In accordance with the existing views, the indications for specific prevention in HIV-infected and cancer patients are described. Important criteria are indicators of CD4 levels of lymphocytes, the stage of the underlying disease and the time elapsed after the last course of chemotherapy. Since all registered vaccines against *Varicella zoster* are live attenuated – this increases the risk of adverse events. Prospects of creation and ways of increase of the combined immunopreparations are discussed.*

Key words: *Varicella zoster*, cellular immunity, immunocompromised patients, immunoprophylaxis.

For citation: Polyakova D.M., Nikiforov V.V., Shakhmardanov M.Z. Immunity and vaccine prophylaxis in adults with infection caused by *Varicella zoster* virus. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2019; 24(2): 84-87

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-84-87>.

For correspondence: *Murad Z. Shakhmardanov*, Dr. Sci. Med., prof. at the department of infectious diseases and epidemiology Pirogov Russian national research medical University Ministry of health of the Russian Federation, E-mail: mur2025@rambler.ru

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

Information about authors:Polyakova D.M., <https://orcid.org/0000-0001-8069-8442>Nikiforov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-2205-9674>Shakhmardanov M.Z., <https://orcid.org/0000-0002-3168-2169>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 06.06.2019

Accepted 15.07.2019

Герпетические инфекции – одни из самых распространенных инфекций человека. По данным разных авторов, во взрослом возрасте от 90 до 100% людей являются носителями возбудителя данной инфекции [1]. *Varicella zoster* вирус (VZV) – один из 8 типов герпесвирусов, способных поражать человека. Он относится к альфа-герпесвирусам, вызывает 2 формы заболевания: ветряная оспа (ВО) и опоясывающий герпес (ОГ). Характеризуется коротким репродуктивным циклом, быстрым развитием цитопатического действия, способностью размножаться в любых тканях организма хозяина с последующей пожизненной персистенцией и возможной реактивацией при снижении иммунитета [2]. Важной особенностью является Т-клеточный тропизм вируса, что отличает VZV от других альфа-герпесвирусов [1].

Основными звеньями защиты организма от VZV являются: Т-клеточный иммунитет, продукция антител и клетки памяти. Эти структуры участвуют не только в разрешении первичной инфекции, но и в поддержании инфекции в латентном состоянии в ганглиях, тем самым предотвращают ее реактивацию в дальнейшем [3]. Мишенью для VZV являются дендритные клетки, где он замедляет и подавляет процессы представления антигена Т-лимфоцитам. Так же страдает субпопуляция Т-клеток – натуральные киллеры, при снижении которых инфекция течет длительнее, с осложнениями [3]. Показано, что при угнетении Т-клеточного ответа и большей вирусной нагрузке заболевание протекает тяжелее, а чем выше avidность антител, тем легче течет заболевание [4].

При данной инфекции повышение вероятности осложнений обуславливают цитокины: от их количества в острой фазе напрямую зависит частота развития постгерпетических неврологических осложнений [5]. Первичная инфекция *Varicella zoster* продолжает считаться детской инфекцией, но в последнее время ей все чаще переболевают во взрослом состоянии. Ветряная оспа, по данным литературных источников, у взрослых протекает с большими осложнениями, чем в детстве. При этом у взрослых высыпания часто бывают массивными, сопровождаются повышением температуры тела, общетоксическими явлениями, сильным зудом. Несмотря на низкий уровень заболеваемости ве-

тряной оспой у взрослых риск возникновения у них тяжелых осложнений и даже летальных исходов выше, чем у детей [6].

Вторичная герпесвирусная инфекция возникает на фоне депрессии иммунитета. Если после 60 лет снижение иммунитета естественно, то в молодом возрасте причины его депрессии требуют уточнения. Течение вторичной герпесвирусной инфекции у иммунокомпрометированных групп населения также отличается от течения этой инфекции у людей, не страдающих патологическим иммунодефицитом. При заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитом – ВИЧ-инфекции, миеломной болезнью, вероятность возникновения опоясывающего герпеса возрастает [2, 7].

Отсутствие тенденции к снижению количества больных ВИЧ-инфекцией в стране [8] не может не сказаться на увеличении числа случаев заболевания опоясывающего герпесом в возрасте до 60 лет. На данный момент имеется много исследований, посвященных ВИЧ-ассоциированной герпесвирусной инфекции [2, 9, 10]. Показано, что средний возраст возникновения инфекции, вызываемой VZV у ВИЧ-положительных больных, составляет 32 года, то есть почти в 2 раза моложе, чем у больных, без ВИЧ-инфекции. У 33% указанных больных ВИЧ-инфекция была выявлена впервые, на основании чего можно сделать вывод, что заболевание ОГ в молодом возрасте может являться маркером заболевания ВИЧ-инфекцией [9]. Осложнения герпесвирусной инфекции встречались почти в 30% случаев [9]. Аналогичные данные отмечают другие авторы: средний возраст заболевания ОГ у ВИЧ-инфицированных больных находился в пределах 30-39 лет, а впервые выявленная ВИЧ-инфекция была зарегистрирована у 40% больных [10]. Развитие ОГ у таких больных происходит на фоне депрессии CD4 клеток ниже уровня $350 \times 10^9/\text{мл}$ [9, 10].

Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса, VZV, а также цитомегаловирусом широко распространены у больных туберкулезом [11]. Установлена достоверно более высокая частота субклинических форм герпетических инфекций, вызываемых герпесвирусами 1 и 5 типов у больных туберкулезом. Случаи инфекции, вызываемой VZV у больных туберкулезом, также встречались

чаще, но разница не была статистически достоверной [11]. Данные результаты объясняются различиями персистентных характеристик и эффекторных звеньев иммунного ответа при различных герпетических инфекциях; дефекты макрофагального звена иммунного ответа при туберкулезной инфекции являются причиной высокой частоты развития субклинических форм герпетических инфекций, вызываемых вирусами 1 и 5 типов [12].

Проведенное на базе Инфекционной клинической больницы № 1 Департамента здравоохранения Москвы исследование показало, что 60% госпитализированных с диагнозом ОГ были моложе 60 лет: средний возраст составил 44 года. Из них явный вторичный дефицит был выявлен у 45%: в 75% случаев – ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний и в 25% случаев – болезни системы крови. В группе больных после 60 лет медиана заболеваемости была на уровне 68 лет; свыше 80% обследуемых имели вторичный иммунодефицит на фоне сахарного диабета 2 типа, системной склеродермии, приема преднизолона по поводу сопутствующего заболевания и других причин.

В связи с большой распространенностью VZV, тяжестью течения во взрослом состоянии и способностью реактивироваться в старшем возрасте у лиц, переболевших первичной инфекцией актуальной является целесообразность профилактических прививок, как против ВО, так и против ОГ.

Вторичная VZV-инфекция у лиц до 60 лет является частым осложнением заболеваний, прямо или опосредованно влияющих на иммунную систему, в частности на Т-клеточный иммунный ответ. ОГ у взрослых часто связывают с отсутствием специфических реакций иммунокомпетентности у взрослых людей старше 60 лет. Исследования в этом направлении актуальны, так как VZV представляет серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения: он поражает различные структуры центральной и периферической нервной системы, другие органы и системы с тяжелым клиническим течением [13]. В связи с этим остро встает проблема предотвращения такого осложнения как ОГ у данной категории больных.

В настоящее время есть 2 пути решения проблемы – профилактический прием ацикловира [7] или вакцинация [14].

В исследованиях установлено, что на фоне профилактического приема ацикловира у больных множественной миеломой проявлений герпетических инфекций не зафиксировано, в то время как у больных, не получающих ацикловир, осложнение в виде ОГ наблюдалось в 36% случаев [7]. Указанные сведения соответствуют нашим наблюдениям, когда причиной развития ОГ у больного с множественной миеломой, по-видимому, явилась отсутствие профилактики герпесвирусной инфекции,

что привело к генерализации инфекции и увеличению продолжительности заболевания.

Второй путь решения проблемы – вакцинопрофилактика. Вакцина против ВО существует с 1974 г. [14]. С 2014 г., в связи с большим числом заболевших и частым развитием осложнений, в национальный календарь прививок Российской Федерации внесена вакцинация против ВО. На данный момент обязательная вакцинация предусмотрена более чем в 80 странах. В настоящее время существует вакцины против ВО и против ОГ на основе аттенуированного штамма VZV; отличаются вакцины только количеством бляшкообразующих единиц. По данным авторов, вакцина предотвращает первичное инфицирование у 80% привитых [14]. Проведенное в нескольких странах ретроспективное исследование показало сохранение иммунитета к болезни, вызываемой VZV спустя десять лет после двухкратной вакцинации с интервалом 4-8 нед [14].

Вакцинация иммунокомпрометированных групп населения – очень сложный вопрос. С одной стороны, вторичная герпетическая инфекция у иммунодефицитных лиц принимает диссеминированный характер и, как правило, течет с осложнениями. Но с другой стороны, если иммунитет будет угнетен слишком сильно, то факторы защиты могут не выработаться в ответ на введение вакцины или разовьется вторичная инфекция на введенный штамм. Таким образом, следует придерживаться критериев вакцинации, одним из которых является количество CD4 лимфоцитов, непосредственно участвующих в иммунном ответе. По мнению экспертов ВОЗ при ВИЧ-инфекции вакцинация показана пациентам с количеством CD4 лимфоцитов более 15%, включая больных, получающих активную ретровирусную терапию [15]. У онкологических больных вакцинацию следует проводить только в период ремиссии; если им проводилась химиотерапия – то не раньше, чем через 3 мес после ее прекращения [15].

Несмотря на позитивные результаты применения новых вакцин против VZV-инфекции, следует помнить, что клеточно-опосредованный иммунитет при ОГ всегда недостаточный, и ни одна из существующих вакцин его не усиливает [13]. В настоящее время ведутся работы по созданию иммунопрепаратов на основе комбинации аттенуированных штаммов VZV с адьювантными системами и/или иммуностимуляторами, что позволит усилить клеточно-опосредованный иммунный ответ [13].

Выводы

В связи с широким распространением герпесвирусных инфекций и увеличением количества болезней, угнетающих иммунитет, ОГ молодеет. Если

раньше это считалось заболеванием возраста 60 лет и более, то сейчас им все чаще заболевают лица, моложе 60 лет. Таким образом можно говорить о том, что риском возникновения ОГ в возрасте до 60 лет являются заболевания, прямо или опосредованно влияющие на клеточный иммунитет, в частности, на Т-лимфоциты. В связи с тем, что VZV-инфекция на фоне вторичного иммунодефицита протекает в более тяжелой форме, чем у лиц, не страдающих иммунодефицитом, то таким больным показана профилактика заболевания: вакцинация (при условии если количество CD4 лимфоцитов не менее 15% от нормальных значений, заболевание должно находиться в стадии ремиссии, после последнего курса химиотерапии должно пройти не менее 3 мес). На данный момент все зарегистрированные вакцины против VZV являются живыми аттенуированными, что увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений. Перспективным является создание комбинированных иммунопрепаратов на основе штаммов возбудителя, адъювантов и иммуномодуляторов. В случаях противопоказаний к вакцинации возможен профилактический прием ацикловира (дозы подбираются индивидуально).

ЛИТЕРАТУРА

- Онищенко Н.В., Рябоконт Е.В., Фирюлина О.М. Клинические особенности течения опоясывающего герпеса на современном этапе. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2017; 3: 289-93.
- 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): 300-3.
- Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса и иммунный ответ. *Российский иммунологический журнал*. 2013; 16(1): 35-48.
- Казанова А.С., Лавров В.Ф., Каира А.Н., Дубоделов Д.В., Рихтер В.В., Рыбин В.В. и др. Особенности гуморального иммунитета у военнослужащих по призыву и его динамика после проведения специфической вакцинопрофилактики. *Санитарный врач*. 2013; 4: 10-7.
- Сабурова О.А., Шуклина Т.В., Шкарина М.В., Собчак Д.М., Корочкина О.В., Михайлова Е.А. и др. Оценка содержания медиаторов иммунного ответа у больных с опоясывающим герпесом с целью прогнозирования постгерпетической невралгии. *Медицинский альманах*. 2016; 3(43): 125-9.
- Кузьмина Т.Ю., Тихонова Ю.С., Тихонова Е.П., Бабушкин А.О., Андропова Н.В. Особенности течения ветряной оспы у взрослых. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 2(80): 72-6.
- Назарова И.Н., Протасова М.Н., Никишина Н.А. Herpes zoster у больных множественной миеломой на фоне лечения бортезомибом. *Онкогематология*. 2011; 6 (3): 35-8.
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь – декабрь 2018. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277
- Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б. Варицелла зостерная инфекция у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. *ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии*. 2014; 6(3): 39-45.
- Подымова А.С., Прожерин С.В., Скурихина М.Е. Целесообразность и эффективность тестирования на наличие антител к ВИЧ-больных опоясывающим герпесом. *Уральский медицинский журнал*. 2017; 07(151): 122-4.
- Казанова А.С., Лавров В.Ф., Пантелеев А.В., Лядова И.В. Ассоциация туберкулеза и инфекций, вызванных вирусами простого герпеса, *Varicella zoster* и цитомегаловирусом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 4(83): 23-8.
- Филатова Е.Н., Уткин О.В. Современные подходы к моделированию герпесвирусной инфекции. *Медиаль*. 2014; 2(12): 172-97.
- Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Махмудов Ф.Р., Сергеев О.В. Вакцины как средство специфической иммунокоррекции при герпетических инфекциях. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(1): 5-11.
- Маркелова Е.В., Кныш С.В., Неужкина Т.А., Байбарина Е.В. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; 4(74): 5-9.
- Вакцины против ветряной оспы и герпеса зостер (Позиция ВОЗ, июнь 2014 г.). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 5(78): 96-8.

REFERENCES

- Onishhenko N.V., Ryabokon' E.V., Firyulina O.M. Clinical features of herpes zoster at the present stage. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2017; 3: 289-93. (in Russian)
- Nikiforov V.V., Dvornikov A.S., Shahmarданov M.Z., Skripkina P.A. Reactivation of Varicella zoster virus in HIV infections. Actual issues. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2016; 21(6): 300-3. (in Russian)
- Zhelezniczkova G.F., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. The varicella – zoster virus and the immune response. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2013; 16(1): 35-48. (in Russian)
- Kazanova A.S., Lavrov V.F., Kaira A.N., Dubodelov D.V., Rihter V.V., Rybin V.V. et al. Features of humoral immunity in conscripts and its dynamics after a specific vaccination. *Sanitarnyy vrach*. 2013; 4: 010-017. (in Russian)
- Saburova O.A., Shchuklina T.V., Shkarina M.V., Sobchak D.M., Korochkina O.V., Mikhaylova E.A. et al. Evaluation of immune response mediators in patients with herpes zoster to predict postherpetic neuralgia. *Meditsinskiy al'manakh*. 2016; 3(43): 125-9. (in Russian)
- Kuz'mina T.Yu., Tihonova Yu.S., Tihonova E.P., Babushkin A.O., Andronova N.V. Features of the course of chickenpox in adults. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 2 (80): 72-6. (in Russian)
- Nazarova I.N., Protasova M.N., Nikishina N.A. Herpes zoster in patients with multiple myeloma during treatment with bortezomib. *Onkogematologiya*. 2011; 6 (3): 35-8. (in Russian)
- Information about infectious and parasitic diseases for January – December 2018. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277
- Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B. Varicella is a zoster infection in adult HIV-infected patients. *VICH-infektsii i immunosupressii*. 2014; 6(3): 39-45. (in Russian)
- Podymova A.S., Prozherin S.V., Skurikhina M.E. The feasibility and effectiveness of testing for antibodies to HIV patients with herpes zoster. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 07(151): 122-4. (in Russian)
- Kazanova A.S., Lavrov V.F., Panteleev A.V., Lyadova I.V. Association of tuberculosis and infections caused by herpes simplex virus, *Varicella zoster* and cytomegalovirus. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2015; 4(83): 23-8. (in Russian)
- Filatova E.N., Utkin O.V. Modern approaches to the modeling of the herpes simplex virus. *Medial'*. 2014; 2(12): 172-97. (in Russian)
- Barinskiy I.F., Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Makhmudov F.R., Sergeev O.V. Vaccines as a means of specific immunocorrection in herpetic infections. *Voprosy virusologii*. 2014; 59 (1): 5-11. (in Russian)
- Markelova E.V., Knysh S.V., Nevezhkina T.A., Baybarina E.V. Alpha herpesviruses: a modern view of structure. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 4(74): 5-9. (in Russian)
- Varicella and herpes zoster vaccines (WHO Position, June 2014). *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika*. 2014; 5(78): 96-8. (in Russian)

Поступила 06.06.2019

Принята в печать 15.07.2019

Сведения об авторах:

Полякова Дарья Михайловна, клинический ординатор каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; **Никифоров Владимир Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.