



А.А. Недужко

ГУ «Украинский научно-исследовательский противочумный институт имени И.И. Мечникова», Одесса  
Одесский национальный медицинский университет

## Иммунопатогенез ВИЧ-ассоциированных дерматозов $\alpha$ -герпесвирусной этиологии

### Ключевые слова

ВИЧ-инфекция,  $\alpha$ -герпесвирусы, иммунопатогенез, дерматозы, оролабиальный герпес, аногенитальный герпес, опоясывающий герпес.

Из 120 типов герпесвирусов (ГВ), изученных до настоящего времени, восемь выделены из организма человека, считаются патогенными и классифицированы в зависимости от подсемейственной принадлежности на  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ГВ [1]. К  $\alpha$ -ГВ относят вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2), вызывающие оролабиальный герпес (ОЛГ) и аногенитальный герпес (АНГ), а также вирус герпеса человека 3-го типа (ВГЧ-3), вызывающий ветряную оспу (ВО) при первичном контакте и опоясывающий герпес (ОГ) при рецидиве. В 1919 г. А. Lowenstein впервые выделил ВПГ из элементов высыпаний у пациента с ОЛГ [24], а в 1922 г. С. Levaditi определил различие в этиологии ОЛГ/АНГ и ОГ [26]. Т.Н. Weller и соавт. в 1954 г. получили Нобелевскую премию за выделение ВГЧ-3 в культуре [49], а в 1962–1967 гг. было доказано существование двух типов ВПГ [26]. ОЛГ, АНГ и ОГ являются наиболее частыми дерматологическими нозоформами вирусной этиологии у ВИЧ-позитивных пациентов.

Патогенез развития  $\alpha$ -герпесвирусной инфекции ( $\alpha$ -ГВИ) состоит из следующих основных этапов: 1) первичное инфицирование; 2) транспорт вируса по аксону внутрь нейрона; 3) персистенция вируса в нейроне; 4) транспорт вируса по аксону из нейрона в кожу/слизистые оболочки; 5) выделение вируса в кожу/слизистые оболочки с/без развития клинических проявлений.

### Первичное инфицирование

Способствующими факторами для заражения ВПГ-1/2 является повреждение рогового слоя

кожи, его истончение или отсутствие [7]. Вероятность заражения ВПГ-2 у ВИЧ-инфицированных в 4 и более раз выше по сравнению с лицами без ВИЧ-инфекции [25]. Доказана возможность суперинфекции ВПГ-1/2, причем на фоне ВИЧ-инфекции вероятность повторного инфицирования увеличивается многократно [35]. Определяющим условием для заражения ВПГ является прикрепление вирионов к специфическим рецепторам, расположенным на поверхности кератиноцитов и клеток Лангерганса (КЛ). В свою очередь на поверхности ВПГ-1/2 расположено более 10 гликопротеинов, которые участвуют в процессе инфицирования [42]. На начальных этапах инфицирования происходит взаимодействие ВПГ и элементов врожденного иммунитета с вовлечением натуральных киллеров (НК), КЛ и системы комплемента. В ходе последующих иммунологических взаимодействий происходит выработка следующих основных цитокинов: интерферон (ИФН), интерлейкин (ИЛ)-1, -6 и  $\beta$ -хемокины. ИФН- $\alpha$  считается одним из наиболее важных факторов взаимодействия с инфекцией на этапе первичного инфицирования [7]. Впоследствии дендритные клетки презентуют вирусный антиген CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитам, что во взаимосвязи с активностью CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов приводит к развитию специфических иммунных реакций и выработке противогерпетических иммуноглобулинов. Гуморальный иммунитет в отношении  $\alpha$ -ГВИ реализуется путем синтеза антител против оболочечных антигенов ГВ и мембранных антигенов инфицированных клеток. Частота развития клинических симптомов при

инфицировании ВПГ зависит от: 1) типа ВПГ (чаще для ВПГ-1 по сравнению с ВПГ-2); 2) состояния иммунной системы организма (чаще на фоне ВИЧ-инфекции).

Инфицирование ВГЧ-3 происходит воздушно-капельным путем, последующая вирусемия приводит к распространению инфекции в кожу и слизистые оболочки и образованию характерных проявлений ВО. В ходе развития первичной инфекции гуморальные и клеточные звенья иммунитета берут под контроль ВГЧ-3. Ветряной оспой в основном болеют в детском возрасте, поэтому среди взрослого населения это заболевание встречается редко. На фоне ВИЧ-инфекции при развитии ВО отмечается снижение продукции специфических иммуноглобулинов к ВГЧ-3 [47]. Недостаточный гуморальный иммунный ответ и другие нарушения иммунитета на фоне ВИЧ-инфекции могут приводить к более тяжелому течению ВО, а также к развитию атипичных форм.

### **Транспорт вируса по аксону внутрь нейрона**

Перемещение  $\alpha$ -ГВ в нервные ганглии при инфицировании происходит ретроградно (в сторону тел нейронов) при помощи белка — цитоплазматического динеина [41].

### *Персистенция вируса в нейроне*

Еще в 1831 году R. Bright высказал предположение о невральном происхождении ОГ, а в 1861—1863 гг. F. von Varenprung подтвердил эту гипотезу, выявив характерные для ОГ поражения дорсальных ганглиев спинного мозга [31]. H. Head и A.W. Campbell в монографии 1900 г. впервые описали дерматомное распространение высыпаний ОГ [15]. В 1938 г. R. Доегг в своих наблюдениях указывал на эндогенное воспроизведение (постоянную персистенцию) ВПГ в организме человека [26]. В 1965 г. В. Roizman впервые предположил, что персистенция ВПГ в нейронах может осуществляться двумя путями: 1) динамическим (кожным), когда репликация вируса происходит постоянно, на хроническом субклиническом уровне; 2) статическим (ганглионарным), когда в отсутствие клинических проявлений репликация вируса не происходит [36]. В 1971 г. J.C. Stevens и M.I. Cook экспериментально доказали, что ВПГ персистирует в нервных ганглиях [44], несколько позже, в 1975 г., было выяснено, что ВПГ-1 преимущественно находится в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ-2 — в сакральных ганглиях [5]. S. Efstathiou и соавт. в 1986 г. удалось выделить генетический материал ВПГ [10]. А в 1976 г. группа американских ученых во главе с T.J. Hill предположила,

что продукция вируса происходит постоянно, при этом на коже образуются микрофокусы инфекции, однако в большинстве случаев благодаря иммунной системе организма клинические проявления не развиваются [17]. В восьмидесятые годы прошлого столетия R.W. Нуман и соавт. экспериментально доказали возможность сохранения латенции ВГЧ-3 внутри нейронов в ганглии тройничного нерва [19], а в 1987 г. D.H. Gilden и соавт. выделили ВГЧ-3 из грудного ганглия [14].

### *Латентное пребывание $\alpha$ -герпесвирусов в нейронах*

$\alpha$ -ГВ обладают общей способностью к сохранению латентности (отсутствию полноценной репликации) в ганглиях нейронов. Находясь в фазе латенции,  $\alpha$ -ГВ продуцируют специфические вещества — транскрипты латентной инфекции (ТЛИ), которые впервые обнаружили W.G. Stroop и соавт. в 1984 г. [45]. ВПГ продуцирует как минимум восемь типов ТЛИ, а ВГЧ-3 вырабатывает пять подобных протеинов [28]. ТЛИ обеспечивают сохранение латенции вируса, что достигается путем предотвращения апоптоза инфицированных нейронов и препятствования суперинфицированию [33]. Особенностью латентно инфицированных нейронов является отсутствие вокруг них клеточной инфильтрации [11]. Было доказано, что внешние контакты с ВГЧ-3 (чаще всего с больными ВО) усиливают процесс [46].

### *Репликация $\alpha$ -ГВ в нейронах*

Переход  $\alpha$ -ГВ в литическую стадию развития характеризуется последовательной активацией сверхранних, ранних и поздних генов, сопровождающейся выработкой соответствующих протеинов. S. Feldman и соавт. в 2002 г. доказали, что большинство нейронов, инфицированных ВПГ-1, находятся в состоянии латенции и лишь незначительная часть (примерно 1 на 5000) участвует в полноценной репликации спонтанного типа с 10-дневным циклом; при этом вокруг активированных нейронов определяется клеточная инфильтрация [11]. Считалось, что иммунная система не в состоянии воздействовать на вирус, находящийся внутри нейрона, однако в последнее время выдвигается так называемая теория тройного взаимодействия: вирус — нейрон — иммунная система [20]. Доказано увеличение количества CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов вокруг тел нейронов и усиление выработки цитокинов, таких как CCL5 (представитель ИЛ-8), ИФН- $\gamma$  и фактор некроза опухоли (ФНО) [32]. ИФН- $\gamma$  — наиболее важный фактор, тормозящий репликацию  $\alpha$ -ГВ на

уровне нейрона через угнетение сверххраненных вирусных протеинов [7].

На фоне ВИЧ-инфекции снижается абсолютное количество  $CD4^+$  Т-лимфоцитов и уменьшается продукция ИФН- $\gamma$  других провоспалительных цитокинов, что вызывает нарушение функционирования  $CD8^+$  Т-лимфоцитов [40]. Т. Schacker и соавт. предположили, что ВИЧ-иммуносупрессия в большей степени влияет на ослабление контроля над реактивацией вируса, чем на развитие клинических проявлений [38]. Кроме того, ослабление контроля над реактивацией ВПГ может быть связано со стрессовыми реакциями, УФ-облучением и менструацией.

ВГЧ-3 по сравнению с ВПГ имеет существенные отличия в механизмах сохранения латенции и реактивации: 1) разный уровень репликации вируса в нейронах (реактивация ВГЧ-3 носит диссеминированный характер с широким вовлечением иммунной системы, реактивация ВПГ происходит в одном нейроне); 2) разное количество латентно персистирующих вирусов (существенно ниже для ВГЧ-3  $\rightarrow$  ниже вероятность реактивации); 3) различия в иммуногенезе на уровне нейрона (гибель нейрона при реактивации ВГЧ-3  $\rightarrow$  уменьшение резервуара латентной инфекции/причина развития постгерпетической невралгии  $\rightarrow$  снижение вероятности рецидивов  $\rightarrow$  развитие клинических проявлений при рецидивах на разных участках кожи) [43].

### **Транспорт вируса по аксону из нейрона в кожу/слизистые оболочки**

После продукции полноценных частиц  $\alpha$ -ГВ с помощью специального белка — кинезина происходит их антеградный аксональный транспорт [41]. Существует две теории аксонального транспорта вируса: 1) раздельного транспорта (транспортировка вирусного капсида и гликопротеинов внутри происходит раздельно, а сборка полноценной вирусной частицы — перед выходом из аксона); 2) транспорта цельного вириона (перемещение полноценных капсидных (покрытых оболочкой) вирусов) [37]. Раздельный транспорт в большей степени характерен для ВПГ. Можно предположить, что выделение цельного вириона (ВГЧ-3) оставляет меньше возможностей для воздействия местного иммунитета и является одним из факторов, способствующих развитию более тяжелых клинических манифестаций ОГ по сравнению с ОЛГ и АНГ. При перемещении вируса по аксону не происходят процессы иммунологического взаимодействия, однако ряд химических субстанций может тормозить такое перемещение [27].

### **Выделение вируса в кожу/слизистые оболочки с развитием клинических проявлений и без них**

Транспорт ВПГ при реактивации обычно осуществляется в тот же участок кожи/слизистой оболочки, через поверхность которого произошло первичное инфицирование [7], а для ВГЧ-3 — в участки кожи, где наблюдалась наибольшая плотность высыпаний ВО [43]. Достигая кожи по нервным волокнам,  $\alpha$ -ГВ вызывают микрофокусы инфекции, реализация которых в клинические проявления во многом зависит от состояния местного иммунитета и других факторов резистентности. Частота выделения ВПГ-2 выше по сравнению с ВПГ-1 и имеет тенденцию к уменьшению с течением времени после первичного инфицирования [22]. Частота выделения ВПГ на фоне ВИЧ-инфекции в три и более раз выше, чем без нее, при этом частота выделения ВПГ-2 у ВИЧ-позитивных пациентов также выше, чем частота выделения ВПГ-1 [38].

В большинстве случаев при реактивации ВГЧ-3 проникает в кожу и слизистые оболочки по нервным волокнам. Гематогенное распространение ВГЧ-3 посредством мононуклеаров, чаще наблюдаемое на фоне иммуносупрессии, изучали S. Feldman и соавт. в 1977 г. с помощью стандартной ПЦР-диагностики [12]. В 2005 г. при использовании ПЦР-диагностики повышенной чувствительности ДНК ВГЧ-3 была обнаружена в крови всех пациентов с ОГ независимо от ВИЧ-статуса [23].

### *Бессимптомное выделение $\alpha$ -ГВ*

В 1977 г. была экспериментально доказана возможность субклинического выделения ВПГ [39]. Исследовательские группы М. Augenbraun и Т. Schacker показали, что уровень бессимптомного выделения ВПГ-2 в у ВИЧ-позитивных пациентов почти в четыре раза выше, чем у ВИЧ-негативных (13,2 и 3,6 % соответственно), а на фоне тяжелой ВИЧ-иммуносупрессии (количество  $CD4^+$  Т-лимфоцитов  $< 200$  кл/мкл) вирусное выделение происходит в 2,5 раза чаще по сравнению с ВИЧ-позитивными больными без иммуносупрессии (количество  $CD4^+$  Т-лимфоцитов  $> 500$  кл/мкл) [4, 38].

При реактивации ВГЧ-3 гораздо реже, по сравнению с ВПГ-инфекцией, но все же возможно выделение вируса без развития характерных высыпаний ОГ с субъективной симптоматикой. Такое состояние впервые лабораторно подтвердил в 1970 г. шотландский врач Н. Easton, назвав его *zoster sine herpete* («ОГ без высыпаний») [9].

### Развитие клинических проявлений $\alpha$ -ГВИ

Возникновение клинических проявлений  $\alpha$ -ГВИ связано с лизисом инфицированных кератиноцитов. К факторам, которые могут влиять на особенности развития клинических проявлений ВПГ-инфекции, относят: 1) тип вируса (выделение ВПГ-2 приводит к развитию клинических проявлений в 2,5 раза чаще по сравнению с ВПГ-1); 2) частоту вирусывыделения (частые (12 и более в год) обострения ассоциированы с более частыми его эпизодами); 3) продолжительность вирусывыделения (продолжительность более 24 часов увеличивает риск развития клинической симптоматики АНГ более чем в четыре раза по сравнению с вирусывыделением меньшей продолжительности); 4) количество выделяемых вирусных частиц; 5) состояние клеточного системного и местного иммунитета.

Разрешение клинических проявлений ВПГ-инфекции имеет сложный патогенез. Так, в исследованиях на мышинных моделях было установлено, что при полном отсутствии Т-лимфоцитов элементы высыпаний не разрешались, однако в случае отсутствия одного из звеньев (Т-хелперного или Т-супрессорного) это все же происходило, хотя и с некоторой задержкой [8]. Местный иммунный ответ со стороны Т-хелперов и НК резко возрастает в начале обострения и сохраняется примерно на одном уровне в течение всего развития клинических проявлений, тогда как ответ со стороны Т-супрессоров незначителен в начале обострения и имеет тенденцию к постепенному увеличению по мере развития клинических проявлений [21]. При этом как эпителиальные, так и иммунокомпетентные клетки вырабатывают такие основные цитокины, как  $\beta$ -хемокины, ИЛ-12 и ИФН- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .  $\beta$ -хемокины участвуют в хемотаксисе моноцитов,  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов в зону высыпаний; выработка ИФН- $\alpha$  и ИЛ-12 во многом предопределяет Th1 (клеточный) иммуногенез со стороны антигенстимулированных  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т-лимфоцитов; ИФН- $\gamma$  активировывает деятельность цитотоксических  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, которые уничтожают вирус в местах высыпаний и своей деятельностью приводят к разрешению инфекции. Детальный механизм действия ИФН- $\gamma$  заключается в восстановлении функциональности антигенов класса I главного комплекса гистосовместимости (ГКС), расположенных на эпителиальных клетках [16]. Таким образом, если ВПГ (путем выработки протеина ICP47) вызывает селективную блокаду антигенов класса I ГКС, то ИФН- $\gamma$  обуславливает обратный эффект, что в конечном итоге позволяет организму задействовать  $CD8^+$  (ци-

тотоксическое) звено иммунитета. Кроме того, ИФН- $\gamma$  вызывает стимуляцию экспрессии антигенов класса II ГКС на поверхности кератиноцитов, тем самым усиливая роль Т-хелперов. Закономерно, что частота рецидивов ВПГ-инфекции имеет обратную зависимость от уровня ИФН- $\gamma$ . ИФН- $\alpha$ , который вырабатывается с ранних этапов развития обострения, и ИФН- $\gamma$ , вырабатываемый уже на более поздних стадиях, обладают синергетическим действием. Местный цитотоксический иммунный ответ по отношению к ВПГ со стороны  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, который приводит к разрешению инфекции, характеризуется: 1) высокой концентрированностью (инфильтрация  $CD8^+$  Т-лимфоцитами наиболее выражена в месте развития высыпаний и значительно снижена на расстоянии больше 2 см); 2) преобладанием местного иммунитета по сравнению с системным; 3) сохранением клеточных иммунных компонентов в течение длительного времени после исчезновения высыпаний (минимум два месяца); 4) строгим топографическим расположением  $CD8^+$  Т-лимфоцитов в коже после исчезновения высыпаний в зоне дермально-эпидермального соединения (на уровне окончания чувствительных нервных волокон) в отличие от диффузного распространения при клинических проявлениях [50]. Последняя особенность может свидетельствовать о роли местного иммунитета в предотвращении развития ВПГ-инфекции на этапе выхода вирусных частиц из нервных окончаний.

Гуморальные иммунные механизмы не в состоянии предупредить возникновение рецидивов ВПГ-инфекции, хотя наряду с факторами клеточного иммунитета могут ослаблять интенсивность клинических проявлений инфекции, предупреждать ее диссеминацию и способствовать активации сенсibilизированных лимфоцитов. У пациентов с ВИЧ-ассоциированными  $\alpha$ -герпесвирусными инфекциями (ВИЧГВИ) часто повышен уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также замедляется их элиминация из организма, что связано с повышенной антигенной стимуляцией и с постепенным смещением иммунного ответа: клеточный (Th1)  $\rightarrow$  гуморальный (Th2) по мере прогрессирования ВИЧ-иммунодефицита [6].

Среди пациентов без иммунодефицита рецидивирование  $\alpha$ -ГВИ связано со снижением уровня  $CD4^+$  Т-лимфоцитов и уменьшением иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Особенности клинических проявлений ВИЧГВИ также во многом зависят от состояния клеточного иммунитета. При ВИЧ-иммунодефиците отмечается снижение абсолютного количества  $CD4^+$  Т-лим-

фоцитов и уровня вырабатываемого ими ИФН- $\gamma$ , а также ослабление антигенпрезентирующей функции Т-хелперов, что приводит к нарушению функционирования Т-супрессоров и в конечном счете к более тяжелому течению ВПГ-инфекции [34]. Для клинических проявлений ВПГ-инфекции на фоне ВИЧ-инфекции характерны: 1) разнообразие локализации (часто атипичная); 2) увеличение доли невезикулезных высыпаний (геморрагических, язвенных и др.); 3) частое вовлечение в процесс внутренних органов; 4) длительное течение; 5) возможность хронизации; 6) зависимость перечисленных признаков от уровня иммуносупрессии, особенно от тяжелой.

По сравнению с ВПГ ВГЧ-3 более чувствителен к воздействию иммунной системы и характеризуется более глубокими изменениями в иммунологических показателях. Наибольший риск развития ОГ наблюдается у ВИЧ-положительных пациентов с количеством  $CD4^+$  Т-лимфоцитов 50–200 кл/мкл [18]. Местный иммунный ответ по отношению к ВГЧ-3 характеризуется выработкой провоспалительных цитокинов ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, что подтверждает преобладание Th1 (клеточного) иммуногенеза [29]. Усиление выработки ИЛ-10 на более поздних этапах подразумевает переключение на Th2 (гуморальный) иммуногенез и ослабление воспалительных реакций. Рецидивы ОГ вследствие малого количества инфицированных нейронов и их апоптоза при реактивации происходят редко (примерно в 5 % случаев) без иммунодефицита, 12 % и более случаев — на фоне ВИЧ-иммуносупрессии [13]. Кроме того, отмечены случаи хронизации ОГ у ВИЧ-положительных пациентов, что объясняется уменьшением либо полным отсутствием синтеза некоторых гликопротеинов ВГЧ-3 (в том числе оболочечных) → снижением функциональности ГКС I в презентации вирусных антигенов  $CD8^+$  Т-лимфоцитам (уже имеющим ВИЧ-индуцированные дисфункции) → почти полным отсутствием цитолиза пораженных кератиноцитов, что косвенно доказывается отсутствием воспалительного инфильтрата вокруг них [30, 48]. К другим особенностям клинических проявлений ОГ на фоне ВИЧ-инфекции можно отнести увеличение доли невезикулезных элементов (буллезных, геморрагических, гангренозных, эктиматозных, гиперкератических), доли внегрудных локализаций, количества вовлеченных дерматомов и возможное поражение несмежных дерматомов.

#### *Общие концепции иммуногенеза $\alpha$ -герпесвирусной инфекции*

В.И. Вотяков выделяет следующие механизмы формирования ГВИ-иммуносупрессии: 1) пря-

мое действие репродукции вируса на структурную и функциональную полноценность клеток-хозяев (у ВИЧ-положительных пациентов при  $\alpha$ -ГВИ формируется «двойной» иммунодефицит, очевидно, вследствие синергизма иммуносупрессивных факторов); 2) угнетающее воздействие на иммунную систему растворимых факторов (вирусного или клеточного происхождения), освобождающихся из поврежденных клеток; 3) инфицирование и повреждение клеток, ответственных за фагоцитоз; 4) дисбаланс регуляции иммунной системы как следствие развития любого из трех указанных выше механизмов иммуносупрессии [2]. По мнению А.А. Халдина и М.А. Самгина, развитие симптоматической ВПГ-инфекции происходит с преобладанием клеточного (наиболее часто), гуморального, сочетанного или недифференцированного типов иммуногенеза; кроме того, при редких рецидивах возможны транзиторные нарушения [3]. Авторы предполагают, что соотношение индукции ИЛ-4 (гуморальный ответ) и ИЛ-6 (клеточный ответ) может указывать на преобладание того или иного варианта иммуногенеза. Концепция В.А. Исакова и соавт. базируется на изменениях в системе ИФН-образования: количестве сывороточного ИФН, а также способности лейкоцитов продуцировать этот Th1 цитокин [1].

Продолжая рассуждения и учитывая, что ВИЧ-инфекция со временем вызывает смещение иммуногенеза в сторону дисрегуляторного и гуморального, а на терминальных стадиях — угнетение всех его звеньев, можно предположить, что при ВИЧГВИ недифференцированный иммуногенез с угнетением выработки всех цитокинов (угнетение обоих звеньев Th1 и Th2) возможен преимущественно при тяжелой форме иммуносупрессии. При менее тяжелых формах иммуносупрессии возможны иные, приближенные к «классическим» гуморальные формы иммуногенеза (угнетение выработки Th1 цитокинов (ИЛ-6, ИФН и др.) / усиление выработки Th2 цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), а при отсутствии иммунодефицита либо при его легкой степени — клеточные формы иммуногенеза.

#### **Выводы**

Согласно литературным данным, при ВИЧГВИ возникают более сложные по сравнению с моно-ГВИ иммунологические взаимодействия. Патогенез ВГЧ-3-инфекции независимо от ВИЧ-статуса является более иммунозависимым по сравнению с ВПГ-инфекцией.

ВИЧ-инфекция обуславливает снижение количества  $CD4^+$  Т-лимфоцитов, что приводит к

изменениям в спектре и количестве продукции отдельных цитокинов и вызывает дисрегуляцию функции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов вплоть до ее полного угнетения.

Превалирующим типом иммуногенеза α-ГВИ у иммунокомпетентных пациентов является клеточный (Th1), тогда как у ВИЧ-позитивных по мере нарастания уровня «двойной» иммуносупрессии (ВИЧ и α-ГВ) происходит постепенное смещение к гуморальному (Th2) и в конечном итоге к недифференцированному типу.

ВИЧ-иммуносупрессия оказывает влияние на большинство этапов патогенеза α-ГВИ: повышает восприимчивость организма к заражению; приводит к учащению случаев реактивации ви-

руса из латентного состояния; приводит к учащению случаев бессимптомного выделения вируса и развития клинических симптомов; утяжеляет клиническое течение и способствует развитию атипичных клинических проявлений. В конечном итоге она повышает вероятность распространения α-ГВ в популяции.

Кроме диагностики и специфического лечения дерматозов α-ГВ этиологии, пациенты с ВИЧ-инфекцией нуждаются в регулярной оценке уровня иммуносупрессии и своевременном назначении антиретровирусной терапии, что в свою очередь позволит сохранить/восстановить состояние иммунной системы и уменьшить отягощающее влияние ВИЧ-инфекции на патогенез α-ГВИ.

## Список литературы

- Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций: руководство для врачей.— СПб: ООО «Тактик-студио», 2004.— 116 с.
- Коломиец А.А., Вотяков В.И., Бикбулатов Р.М. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепции.— Минск: Наука і тэхніка, 1992.— 350 с.
- Халдин А.А., Самгин М.А. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. Приложение «Герпес».— 2008.— № 1.— С. 21–25.
- Augenbraun M., Feldman J., Chirgwin K. et al. Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 123, N 11.— P. 845–847.
- Baringer J.R. Herpes simplex virus infection of nervous tissue in animals and man // *Prog. Med. Virol.*— 1975.— N 20.— P. 1–26.
- Clerici M., Shearer G.M. A TH1→TH2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection // *Immunol. Today.*— 1993.— Vol.14, N 3.— P. 107–111.
- Cunningham A.L., Diefenbach R.J., Miranda-Saksena M. et al. The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control // *J. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 194 (suppl. 1).— P. S11–18.
- Dobbs M.E., Strasser J.E., Chu C.F. et al. Clearance of herpes simplex virus type 2 by CD8<sup>+</sup> T cells requires gamma interferon and either perforin- or Fas-mediated cytolytic mechanisms // *J. of Virol.*— 2005.— Vol. 79, N 23.— P. 14546–14554.
- Easton H.G. Zoster sine herpete causing acute trigeminal neuralgia // *Lancet.*— 1970.— Vol. 2, N 7682.— P. 1065–1066.
- Efstathiou S., Minson A.C., Field H.J. et al. Detection of herpes simplex virus-specific DNA sequences in latently infected mice and in humans // *J. Virol.*— 1986.— Vol. 57, N 2.— P. 446–455.
- Feldman L.T., Ellison A.R., Voytek C.C. et al. Spontaneous molecular reactivation of herpes simplex virus type 1 latency in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2002.— Vol. 99, N 2.— P. 978–983.
- Feldman S., Chaudary S., Ossi M. et al. A viremic phase for herpes zoster in children with cancer // *J. Pediatr.*— 1977.— Vol. 91, N 4.— P. 597–600.
- Gebo K.A., Kalyani R., Moore R.D. et al. The Incidence of, risk factors for, and sequelae of Herpes Zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era // *J. Acquir. Imm. Defic. Syndr.*— 2005.— Vol. 40, N 2.— P. 169–174.
- Gilden D.H., Rozenman Y., Murray R. Detection of varicella-zoster virus nucleic acid in neurons of normal human thoracic ganglia // *Ann. Neurol.*— 1987.— Vol. 22, N 3.— P. 377–380.
- Head H., Campbell A.W. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization // *Brain.*— 1900.— N 23.— P. 353–523.
- Hill A., Jugovic P., York I. et al. Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity // *Nature.*— 1995.— Vol. 375, N 6530.— P. 411–415.
- Hill T.J., Blyth W.A. An alternative theory of herpes-simplex recurrence and a possible role for prostaglandins // *Lancet.*— 1976.— Vol. 1, N 7956.— P. 397–399.
- Hung C.C., Hsiao C.F., Wang J.L. et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study // *Int. J. STD AIDS.*— 2005.— Vol. 16, N 10.— P. 673–676.
- Hyman R.W., Ecker J.R., Tenser R.B. Varicella-zoster RNA in human trigeminal ganglia // *Lancet.*— 1983.— Vol. 322, N 8354.— P. 814–816.
- Khanna K.M., Lepisto A.J., Hendricks R.L. Immunity to latent viral infection: many skirmishes but few fatalities // *Trends Immunol.*— 2004.— Vol. 25, N 5.— P. 230–234.
- Koelle D.M., Benedetti J., Langenberg A. et al. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes // *Ann. Intern. Med.*— 1992.— Vol. 116, N 6.— P. 433–437.
- Koelle D.M., Posavad C.M., Barnum G.R. et al. Clearance of HSV-2 from recurrent genital lesions correlates with infiltration of HSV-specific cytotoxic T lymphocytes // *J. Clin. Invest.*— 1998.— Vol. 101, N 7.— P. 1500–1508.
- Kronenberg A., Bossart W., Wuthrich R.P. et al. Retrospective analysis of varicella zoster virus (VZV) copy DNA numbers in plasma of immunocompetent patients with herpes zoster, of immunocompromised patients with disseminated VZV disease, and of asymptomatic solid organ transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.*— 2005.— Vol. 7, N 3–4.— P. 116–121.
- Lowenstein A. Aetiologische untersuchungen uber der fieberhaften, herpes // *Munch Med Wochenschr.*— 1999.— N 66.— P. 769–776.
- McFarland W., Gwanzura L., Bassett M.T. et al. Prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection among male Zimbabwean factory workers // *J. Infect. Dis.*— 1999.— Vol.180, N 5.— P. 1459–1465.
- McNair Scott T.F. Historical Aspects of Herpes Simplex Infections Part 1 // *Int. J. Dermatol.*— 1986.— Vol. 25, N 1.— P. 63–70.

27. Miranda-Saksena M., Armati P., Boadle R.A. et al. Anterograde transport of herpes simplex virus type 1 in cultured, dissociated human and rat dorsal root ganglion neurons // *J. Virol.*— 2000.— Vol. 74, N 4.— P. 1827–1839.
28. Mori I., Nishiyama Y. Herpes simplex virus and varicella-zoster virus: why do these human alphaherpesviruses behave so differently from one another? // *Rev. Med. Virol.*— 2005.— Vol. 15, N 6.— P. 393–406.
29. Nikkels A.F., Sadzot-Delvaux C., Pierard 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.— Vol. 26, N 1.— P. 27–32.
30. Nikkels A.F., Snoeck R., Rentier B. et al. Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions: clinical, histological, molecular and therapeutic aspects // *Clin. Exp. Dermatol.*— 1999.— Vol. 24, N 5.— P. 346–353.
31. Oaklander A.L. The pathology of shingles: Head and Campbell's 1900 monograph // *Arch. Neurol.*— 1999.— Vol. 56, N 10.— P. 1292–1294.
32. Patterson-Bartlett J., Levin M.J., Lang N. et al. Phenotypic and functional characterization of ex vivo T cell responses to the live attenuated herpes zoster vaccine // *Vaccine.*— 2002.— Vol. 25, N 41.— P. 7087–7093.
33. Perng G.-C., Jones C., Ciacci-Zanella J. et al. Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript // *Science.*— 2000.— Vol. 287, N 5457.— P. 1500–1503.
34. Posavad C.M., Koelle D.M., Shaughnessy M.F. et al. Severe genital herpes infections in HIV-infected individuals with impaired herpes simplex virus-specific CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocyte responses // *Proc. Natl Acad. Sci USA.*— 1997.— Vol. 94, N 19.— P. 10289–10294.
35. Roest R.W., Maertzdorf J., Kant M. et al. High incidence of genotypic variance between sequential herpes simplex virus type 2 isolates from HIV-1-seropositive patients with recurrent genital herpes // *J. Infect. Dis.*— 2006.— Vol. 194, N 8.— P. 1115–1118.
36. Roizman B. An inquiry into the mechanisms of recurrent herpes infection of man // *Perspectives in Virology.*— 1965.— N 4.— P. 283–304.
37. Russell J.D., Miranda-Saksena M., Douglas W.M. et al. Transport and egress of herpes simplex virus in neurons // *Rev. Med. Virol.*— 2008.— Vol. 18, N 1.— P. 35–51.
38. Schacker T., Zeh J., Hu H.L. et al. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men // *J. Infect. Dis.*— 1998.— Vol. 178, N 6.— P. 1616–1622.
39. Scriba M. Extraneural localisation of herpes simplex virus in latently infected guinea pigs // *Nature.*— 1977.— Vol. 267, N 5611.— P. 529–531.
40. Sheth P.M., Sunderji S., Shin L.Y. et al. Coinfection with herpes simplex virus type 2 is associated with reduced HIV-specific T cell responses and systemic immune activation // *J. Infect. Dis.*— 2008.— Vol. 197, N 10.— P. 1394–1401.
41. Sodeik B. Mechanisms of viral transport in the cytoplasm // *Trends Microbiol.*— 2000.— Vol. 8, N 10.— P. 465–472.
42. Spear P.G., Longnecker R. Herpesvirus entry: an update // *J. of Virology.*— 2003.— Vol. 77, N 19.— P. 10179–10185.
43. Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // *Lancet Neurology.*— 2007.— Vol. 6, N 11.— P. 1015–1028.
44. Stevens J.G., Cook M.L. Latent herpes simplex virus in spinal ganglia of mice // *Science.*— 1971.— Vol. 173, N 3999.— P. 843–845.
45. Stroop W.G., Rock D.L., Fraser N.W. Localization of herpes simplex virus in the trigeminal and olfactory systems of the mouse central nervous system during acute and latent infections by in situ hybridization // *Lab. Invest.*— 1984.— Vol. 51, N 31.— P. 27–38.
46. Thomas S.L., Wheeler J.G., Hall A.J. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study // *Lancet.*— 2002.— Vol. 360, N 9334.— P. 678–682.
47. Wallace M.R., Hooper D.G., Pyne J.M. et al. Varicella immunity and clinical disease in HIV-infected adults // *South. Med. J.*— 1994.— Vol. 87, N 1.— P. 74–76.
48. Wauters O., Lebas E., Nikkels A.F. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections // *J. Am. Acad. Dermatol.*— in press.
49. Weller T.H., Witton H.M., Bell E.J. The etiological agents of varicella and herpes zoster: isolation, propagation, and cultural characteristics in vitro // *J. Exp. Med.*— 1958.— Vol. 108, N 6.— P. 843–868.
50. Zhu J., Koelle DM., Cao J. et al. Virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation // *J. of Exp. Med.*— 2007.— Vol. 204, N 3.— P. 595–603.

О.О. Недужко

## Імунопатогенез ВІЛ-асоційованих дерматозів α-герпесвірусної етіології

Згідно з літературними даними, на тлі ВІЛ-інфекції виникають складніші порівняно з моногерпесвірусними інфекціями імунологічні взаємодії. ВІЛ-імуносупресія впливає на більшість ланок патогенезу α-герпесвірусних інфекцій. Оцінка рівня імуносупресії тачасне призначення антиретровірусної терапії є необхідною складовою ведення пацієнтів з ВІЛ-асоційованими α-герпесвірусними інфекціями.

A.A. Neduzhko

## Immunopathogenesis of HIV-associated dermatoses of α-herpesvirus etiology

According to the literature review, immunological interactions in the presence of HIV infection are more complex compared to mono-herpesvirus infections. HIV-immunosuppression influences most of the stages of the pathogenesis of α-herpesvirus infections. The assessment of immunosuppression level and timely prescription of antiretroviral therapy are the essential components of the management of patients with HIV-associated α-herpesvirus infections.