Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 46–56
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210146

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 46–56
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210146

Иммунопатологические и генетические аспекты патогенеза поражений ЦНС при VZV-инфекции

© Е.Ю. СКРИПЧЕНКО[1, 2], Г.Ф. ЖЕЛЕЗНИКОВА[1], Н.В. СКРИПЧЕНКО[1, 2], Л.А. АЛЕКСЕЕВА[1], О.В. ГОЛЕВА[1], Т.В. БЕССОНОВА[1], А.А. ЖИРКОВ[1]

[1]ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В обзорной статье представлены сведения об особенностях вируса Varicella-zoster (VZV), клинических проявлениях поражений ЦНС при острой и хронической VZV-инфекции у детей и взрослых, о механизмах взаимодействия патогена с иммунной системой при развитии заболевания. Обсуждается вопрос, считать ли неврологические нарушения при VZV-инфекции осложнением или проявлением заболевания, вызванного дефектным вирусом или наличием субклинического иммунодефицита, что подтверждают современные научные исследования. Описаны критические механизмы иммунной защиты против VZV, которые являются главной причиной проникновения вируса в ЦНС и развития неврологических нарушений, а также связь генотипов VZV с наличием мутаций в гене *gE* и характером течения; выявлением редких вариантов генов *POLR3A*, *POLR3C*, *POLR3E* и *POLR3F*, ассоциированных с нарушением индукции интерферонов, и развитием тяжелой VZV-инфекции, при которой имеют место и васкулопатии, что является основанием применения сосудистых препаратов комплексного действия, таких как Цитофлавин, эффективность которого доказана авторами. Особое место отведено анализу интратекального иммунопатогенеза, с чем могут быть связаны наличие и тяжесть неврологических проявлений. Обсуждаются причины развития тяжелого течения заболевания у привитых против ветряной оспы пациентов, устойчивости к специфическим противовирусным препаратам, вероятно, связанной с наличием мутаций, отвечающих за резистентность вируса к терапии.

Ключевые слова: *вирус варицелла зостер, неврологические проявления, иммунопатогенез, генетика, мутации, ацикловир, Цитофлавин*.

Информация об авторах:
Скрипченко Е.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-8789-4750
Железникова Г.Ф. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3184
Скрипченко Н.В. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3176
Алексеева Л.А. — https://orcid.org/0000-0002-7594-1978
Голева О.В. — https://orcid.org/0000-0003-3285-9699
Бессонова Т.В. — https://orcid.org/0000-0002-9690-0729
Жирков А.А. — https://orcid.org/0000-0001-6111-3816
Автор, ответственный за переписку: Скрипченко Е.Ю. — e-mail: wwave@yandex.ru

Как цитировать:
Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Голева О.В., Бессонова Т.В., Жирков А.А. Иммунопатологические и генетические аспекты патогенеза поражений ЦНС при VZV-инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):46–56. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210146

Immunopatological and genetic aspects of pathogenesis of CNS lesions in VZV infection

© E.YU. SKRIPCHENKO[1, 2], G.F. ZHELEZNIKOVA[1], N.V. SKRIPCHENKO[1, 2], L.A. ALEKSEEVA[1], O.V. GOLEVA[1], T.V. BESSONOVA[1], A.A. ZHIRKOV[1]

[1]Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;
[2]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

The review article provides information about the features of the Varicella-zoster virus (VZV), about the clinical manifestations of CNS damage in acute and chronic VZV infection in children and adults, about the mechanisms of interaction of the pathogen with the immune system during the development of the disease. The question of whether to consider neurological disorders in VZV infection as a complication or manifestation of the disease caused by a defective virus or the presence of subclinical immunodeficiency is discussed, which is confirmed by modern scientific studies. The critical mechanisms of immune defense against VZV, which are the main reason for the penetration of the virus into the CNS and the development of neurological disorders, as well as the relationship between VZV genotypes, the presence of mutations in the gE gene and the nature of the course, the identification of rare variants of the POLR3A, POLR3C, POLR3E and POLR3F genes associated with violation of IFNs induction, and the de-

velopment of severe VZV infection, in which vasculopathy also occurs, which is the basis for the use of vascular drugs of complex action, such as Cytoflavin, the effectiveness of which has been proven by the authors. A special place is given to the analysis of intrathecal immunopathogenesis, which is likely to be associated with the presence and severity of neurological manifestations, their relapses. The issue of the causes of the development of a severe course of the disease in patients vaccinated against chickenpox, as well as the issue of resistance to specific antiviral drugs, probably associated with the presence of mutations responsible for the resistance of the virus to therapy, is discussed.

Keywords: *varicella zoster virus, neurological manifestations, immunopathogenesis, genetics, mutations, acyclovir, Cytoflavin.*

Information about the authors:
Skripchenko E.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-8789-4750
Zheleznikova G.F. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3184
Skripchenko N.V. — https://orcid.org/0000-0001-8927-3176
Alekseeva L.A. — https://orcid.org/0000-0002-7594-1978
Goleva O.V. — https://orcid.org/0000-0003-3285-9699
Bessonova T.V. — https://orcid.org/0000-0002-9690-0729
Zhirkov A.A. — https://orcid.org/0000-0001-6111-3816
Corresponding author: Skripchenko E.Yu. — e-mail: wwave@yandex.ru

To cite this article:
Skripchenko EYu, Zheleznikova GF, Skripchenko NV, Alekseeva LA, Goleva OV, Bessonova TV, Zhirkov AA. Immunopatological and genetic aspects of pathogenesis of CNS lesions in VZV infection. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):46–56. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212210146

Вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая (*Varicella-zoster virus*, VZV), один из вирусов семейства *Herpesviridae*, субсемейства *Alphaherpesvirinae*, получил свое название по двум заболеваниям, которые он вызывает у человека. Клинической формой острой первичной VZV-инфекции является ветряная оспа (ВО), поражающая в основном детей, тогда как опоясывающий лишай (*Herpes zoster*, HZ) развивается в основном у взрослых, перенесших в детстве ВО. Возможно заболевание ВО взрослых, не перенесших ее в детстве, причем с более тяжелым, чем у детей, течением. В то же время, HZ может поражать детей и подростков, перенесших ранее ВО или вакцинированных живой аттенуированной вакциной Oka (vOka) [1, 2]. Известна также внутриутробная или перинатальная VZV-инфекция с развитием ВО у новорожденных или HZ у детей первых лет жизни [1, 3]. Иными словами, в любом возрасте VZV-инфекция может протекать в двух формах — первичной острой инфекции (ВО) или реактивации латентного вируса, персистирующего в нейронах ганглиев (HZ).

Результаты изучения биологии вируса и патогенеза VZV-инфекции отражены в ряде обзоров [4, 5]. Далее формировалось представление о патогенезе VZV-инфекции как процессе взаимодействия вируса с иммунной системой хозяина на клеточно-молекулярном уровне, чему способствовало создание двух экспериментальных моделей: с инфицированием ксенотрансплантатов тканей человека у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) или инфицированием макак резус гомологичным вирусом SVV (simian varicella virus), которое воспроизводит отличительные признаки VZV-инфекции человека [6—8]. Несмотря на десятилетия исследований, многие аспекты патогенеза VZV-инфекции остаются неясными. Наиболее важной проблемой являются неврологические осложнения (НО), которые могут развиться как в ходе первичной инфекции (ВО), так и при реактивации VZV. Для коррекции терапии и улучшения исхода VZV-инфекции в каждом конкретном случае решающее значение имеет возможность прогноза вовлечения в процесс ЦНС, в котором наряду с клиническими параметрами могут быть учтены характеристики системной воспалительной реакции и иммунного ответа, с одной стороны, и особые свойства самого возбудителя — с другой. В настоящем обзоре суммируются сведения о взаимодействии патогена с иммунной системой при VZV-инфекции у детей, полученные отечественными и зарубежными исследователями в основном за последние 10 лет.

Неврологические осложнения со стороны ЦНС при ветряной оспе и опоясывающем лишае у детей

Проанализированы данные о клинических проявлениях VZV-инфекции ЦНС при ВО и HZ у детей и взрослых [9]. Неврологические осложнения VZV-инфекции разнообразны и включают энцефалит, церебеллит, менингит и инсульт. Энцефалит может быть ассоциирован как с ВО, так и с HZ, тогда как церебеллит характерен в первую очередь для детей, переносящих ВО, и часто обозначается как «острая мозжечковая атаксия». Менингит у взрослых связан главным образом с HZ, тогда как у детей может развиться как при первичной VZV-инфекции, так и реактивации, в том числе вакцинного штамма VZV.

В Германии были изучены частота и спектр НО у детей с ВО, госпитализированных в 2003—2004 гг., до введения в 2005 г. массовой вакцинации против VZV [10]. Из 918 детей, поступивших с ВО, НО диагностированы у 232 (25,4%), причем более старшего возраста (в среднем 4,2 года против 2,8 у детей с другими осложнениями ВО, $p<0,001$). Из 232 детей с НО у 72 (31%) имелся церебеллит, у 69 (29,7%) — фебрильные судороги, у 52 (22,4%) — менингоэнцефалит, у 9 (3,9%) — кратковременная потеря сознания, у 6 (2,6%) — церебральный васкулит/инфаркт. По данным НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург), у госпитализированных детей с ВО (2011—2013 гг.) более $^1/_2$ имели НО, в числе которых 75—80% составляли церебеллит и энцефалит. У детей с ВО преобладал церебеллит, тогда как энцефалит встречался намного реже, но протекал значительно тяжелее, вплоть до летального исхода в 2% случаев. Серозный менингит диагностирован у 4% детей с ВО [1].

HZ — острая инфекция, которая возникает в результате реактивации VZV, персистирующего в чувствительных и вегетативных ганглиях, характеризуется появлением везикулезных высыпаний в отдельных дерматомах и неврологической симптоматики [1]. HZ может развиться у детей через несколько лет после перенесенной ВО или даже им-

мунизации живой ослабленной вакциной [2]. S. Weinmann и соавт. [2], тестируя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) образцы поражений кожи 322 детей с клиникой HZ, обнаружили VZV у 93% невакцинированных и 79% вакцинированных детей. У $^1/_2$ (52%) из числа вакцинированных был выделен штамм VZV дикого типа.

Со стороны ЦНС самым частым НО HZ является серозный (асептический) менингит. Энцефалит (менингоэнцефалит) обычно развивается в течение 1—2 нед после начала высыпаний, но может и предшествовать им. Как правило, имеет более тяжелое течение, чем энцефалит при ВО. Известным клиническим синдромом при HZ является васкулопатия, с которой может быть связано развитие ишемического инсульта через недели и месяцы после кожных проявлений HZ [1, 11]. Васкулопатия может развиться из-за поражения вирусом стенки больших и малых артерий мозга как при первичной VZV-инфекции, так и при ее реактивации, в том числе у детей [9—11]. Принимая во внимание частоту сосудистых нарушений при VZV-инфекции, приоритетом патогенетической терапии является применение препаратов с комплексным механизмом действия: улучшающих реологические свойства крови, обладающих эндотелийпротективным, антигипоксантным, антицитокиновым, антиоксидантным и метаболическим действиями. Опыт авторов подтверждает эффективность раннего применения инфузий Цитофлавина (международное непатентованное наименование: янтарная кислота, никотинамид, инозин, рибофлавин). Цитофлавин за счет комплексного действия оказывает положительный эффект на энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Он активирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствует утилизации глюкозы и жирных кислот. Препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза и улучшает метаболические процессы, в том числе в ЦНС. Своевременное и обязательное использование препаратов при лечении детей с поражением ЦНС, таких как Цитофлавин, направленных на структурное восстановление эндотелия, улучшение его функциональной активности и на коррекцию сосудистого тонуса, имеет не только клиническую, но и значимую экономическую эффективность [12].

В последние годы обсуждаются случаи заболевания менингитом после эпизода HZ, развившегося у детей, ранее вакцинированных vOka. Оказалось, что VZV вакцинного штамма сохраняет способность к персистенции в ганглиях и в некоторых случаях реактивации. В обзоре суммированы 12 известных случаев развития менингита у одно- или двукратно вакцинированных детей [13].

Вопросы иммунопатогенеза неврологических осложнений VZV-инфекции

В настоящее время в геноме вируса VZV известна 71 из открытых рамок считывания (ORF), при этом 10 ORFs кодируют гликопротеины оболочки вируса: ORFS/L (ORF0), gK (ORF5), gN (ORF9a), gC (ORF14), gB (ORF31), gH (ORF37), gM (ORF50), gL (ORF60), gI (ORF67) и gE (ORF68) [14]. По меньшей мере, 7 гликопротеинов (gB, gC, gE, gH, gI, gL, gM) распознаются иммунной системой хозяина с образованием антител, преимущественно против gE и gB [4, 6, 7]. Клеточный ответ против VZV имеет гораздо больший спектр специфичностей, о чем свидетельствует обнаружение в крови доноров, перенесших в детстве ВО, CD4+T-клеток, специфичных для 28 из 70 протеинов вируса [7]. Оболочечный гликопротеин gE рассматривают как иммунодоминантный антиген, индуцирующий как гуморальный, так и клеточный VZV-специфический иммунный ответ хозяина. VZV инфицирует многие клетки, включая Т-лимфоциты и дендритные клетки (ДК). Заражение Т-клеток начинается уже в инкубационном периоде ВО, а в периоде вирусемии инфицированные Т-клетки мигрируют в кожу, инфицируя кератиноциты и участвуя тем самым в патогенезе ВО [6—8]. Врожденный иммунный ответ при первичной VZV-инфекции начинается с продукции интерферонов I типа (IFN-α, IFN-β) эпителиальными клетками и плазмацитоидными ДК, которые замедляют и ограничивают репликацию и распространение вируса [8]. В остром периоде ВО важную роль в защите от VZV играют факторы врожденного иммунного ответа: нормальные киллеры (NK) как продуценты раннего IFN-γ, а также интерлейкины (IL)-12, IL-1β, IL-6, фактор некроза опухоли TNF-α, хемокины IL-8 и CXCL10, а также противовоспалительный цитокин IL-10 [5]. Одновременно развивается адаптивный иммунный ответ преимущественно Th1-типа с появлением в крови уже с 3-х суток после начала ВО VZV-специфических Т-клеток и анти-VZV низкоавидных антител (АТ) класса IgG, с постепенным их замещением высокоавидными IgG1-АТ, которые синтезируются в течение всей жизни, предотвращая заболевание ВО при повторном инфицировании. Однако АТ не препятствуют реактивации VZV и развитию HZ. Тяжесть течения ВО также зависит от выраженности не гуморального, а Т-клеточного ответа. Антигенспецифические Т-лимфоциты играют фундаментальную роль в ограничении тяжести ВО и ее разрешении, установлении латенции в сенсорных ганглиях и противодействии реактивации латентного VZV [8].

В последние годы установлены некоторые дополнительные сведения о механизмах иммунной защиты против VZV. Представление о важной роли NK в защите от первичной инфекции VZV расширилось за счет открытия NK-клеток памяти, развивающих ускоренный и усиленный ответ при повторной экспозиции вируса-возбудителя. Так, у здоровых взрослых, перенесших в юности VZV-инфекцию, при проведении теста VZV-STA (skin test antigen) был обнаружен быстрый наплыв в кожу цитотоксических NK, представляющих собой долгоживущие NK памяти, которые наряду с Т-клетками памяти защищают организм хозяина от повторного инфицирования VZV [14, 15]. Кроме того, у 15 здоровых взрослых, вакцинированных в детстве против VZV, в костном мозге выявлены долгоживущие плазматические клетки, постоянно секретирующие АТ к VZV, и VZV-специфические CD4+Т-клетки, продуцирующие IFN-γ (Th1), которых оказалось еще больше среди мононуклеаров периферической крови [16]. Отсюда следует, что VZV-инфекция или вакцинация в детстве оставляют многолетний иммунитет за счет образования долгоживущих NK, В- и Т-клеток памяти. Показана уникальная противовирусная активность IFN-γ, который полностью блокировал репликацию VZV в культуре фибробластов легких эмбриона человека, в то время как IFN-α оказывал лишь частичный эффект [17]. Ранее в культуре мононуклеаров человека, инфицированных VZV, было обнаружено, что именно IFN-α (а не IL-12) индуцирует поляризацию Th1 — главных продуцентов IFN-γ в адаптивном иммунном ответе [5],

что свидетельствует о тесной связи между IFN-α и IFN-γ в иммунной защите от VZV.

Патогенез НО VZV-инфекции со стороны ЦНС изучен мало. Предполагаются два пути попадания вируса в мозг при первичной VZV-инфекции: гематогенный — в периоде виремии и ретроградный — через нервные окончания в коже в чувствительные ганглии с дальнейшим продвижением в ЦНС [6, 9]. Предполагается перенос вируса из везикул на лице в ганглии тройничного нерва, а затем через офтальмическую ветвь в церебральные артерии. Однако симптомы поражения ЦНС могут начаться до появления сыпи, что можно объяснить инвазией вируса в ЦНС еще в периоде его репликации в регионарных лимфатических узлах головы и шеи [18].

Изучение роли адаптивного Т-клеточного иммунного ответа в экспериментальной модели первичной VZV-инфекции показало, что деплеция Т-клеток, особенно CD4+, ведет к росту вирусной нагрузки, пролонгированной виремии и к более тяжелой форме ВО [7]. Однако данные клинических исследований указывают на важную роль NK и CD8+Т-клеток при тяжелом течении VZV-инфекции. Так, M. Vossen и соавт. [19] у пяти детей с осложненным, угрожающим жизни течением ВО, обнаружили в течение 10 дней после появления высыпаний резкое снижение количества NK и преобладание непримированных (CD45RA+CD27+) CD8+Т-клеток в крови по сравнению с детьми с неосложненным течением ВО. Авторы предположили, что эти изменения связаны с рекрутированием NK и примированных CD8+Т-клеток во вторичные очаги VZV-инфекции (пневмонит у всех пяти детей, гепатит у трех и энцефалит у двух) под действием локально синтезированных хемокинов (ХК). Из числа возможных факторов риска тяжелого течения первичной VZV-инфекции авторы выделили возраст до 1 года (четыре ребенка из пяти) и генетические причины (два ребенка из пяти — гомозиготные близнецы). Позднее O. Karadag и соавт. [20] установили двухфазную связь между выраженностью поражения кожи и количеством мононуклеаров крови, продуцирующих TNF-α или IL-6, у 100 детей (81 — с ВО и 19 — с HZ) в остром периоде болезни. Разделив детей на три группы по количеству элементов везикулярной сыпи (1-я — ⩽50, 2-я — 51—100, 3-я — >100), авторы обнаружили, что количество клеток-продуцентов TNF-α выше у пациентов 2-й группы, чем 1-й, но значительно ниже у пациентов 3-й группы, чем 2-й (p=0,003). Такая же, но менее достоверная закономерность выявлена между тремя группами по количеству клеток-продуцентов IL-6. Авторы предположили, что обнаружение сниженного количества клеток-продуцентов TNF-α или IL-6 в крови при наличии обильной сыпи может быть использовано для раннего выявления детей с риском более тяжелого течения VZV-инфекции. О.А. Сабурова и соавт. [21] установили, что содержание в крови IFN-γ (но не IFN-α, IL-1β, IL-6) вдвое ниже (p<0,01) у детей с тяжелым течением ВО (n=20), чем со среднетяжелым (n=68).

Считается, что нарушение критических механизмов иммунной защиты против VZV служит главной причиной проникновения вируса в ЦНС и развития НО [7—10, 22]. Опубликованы результаты ряда исследований, характеризующих особенности иммунной защиты при НО VZV-инфекции у детей. Отечественные авторы [23] изучили иммунный статус 11 детей в возрасте от 4 до 13 лет с тяжелой формой ВО (НО), осложненной поражением ЦНС, в сравнении с детьми с ВО без НО и здоровыми. Среди детей с НО у пяти развился менингит, у четырех — церебеллит, у двух — менингоэнцефалит. В остром периоде болезни у детей с НО в крови было снижено абсолютное содержание CD4+Т-клеток и CD16+NK (p<0,05), в то время как в группе пациентов без НО оказалось сниженным лишь количество CD4+Т-клеток, но не NK. Поражение ЦНС было ассоциировано также с выраженным (p<0,001) циркулирующих Т-клеток, содержащих цитокины IFN-γ, TNF-α, IL-2 и IL-4. У пациентов без НО оказалось сниженным лишь количество Т-клеток, содержащих IL-2, но не другие цитокины. Основываясь на однонаправленности изменений некоторых параметров иммунного статуса, авторы рассматривают поражение ЦНС как проявление (а не осложнение) тяжелой формы ВО. В нашем исследовании [24] показано, что ВО средней степени тяжести у детей (n=20) на 1-й неделе болезни сопровождается многократным повышением в крови уровня IFN-α, IL-8, IL-1β, IFN-γ и IL-10 относительно здоровых детей (n=15), тогда как при тяжелом течении ВО (без НО, n=10) отмечен лишь умеренный подъем IL-8 при резко сниженном уровне IL-6. У пациентов с НО (в основном церебеллиты, n=16) в тот же срок проявлялась тенденция к росту концентраций IFN-α, IL-6 и IL-10 при значительном снижении уровня цитокина Th2 IL-4. Ко 2-й неделе болезни накопление в крови IL-1β, IL-6, IFN-γ и IL-10 уже достоверно отличалось у детей с НО по сравнению с пациентами с тяжелым течением ВО, но без НО. Повышение уровня IL-6 имело место только у детей с НО, что позволяет рассматривать его как маркер воспаления в ЦНС, в подтверждение высказанному ранее мнению [24]. Эти результаты показывают, что тяжелое течение ВО наблюдается при слабом системном ответе цитокинов, а вовлечение ЦНС ассоциировано с дополнительным повышением уровней IL-1β, IL-6, IFN-γ и IL-10 в крови. E. Bozzola и соавт. [25] изучили иммунный статус 25 детей старше 3 лет через 1 мес — 1 год и более после госпитализации по поводу ВО с церебеллитом. Отклонения от нормы отдельных показателей имели место у 20 (80%) детей. У 18 (72%) пациентов оказался сниженным ответ на предшествующую вакцинацию против различных возбудителей, у семи (28%) — снижена продукция антител *in vitro*, у пяти (20%) — снижено количество В-клеток памяти. У 10 (40%) больных обнаружено снижение нескольких показателей. Авторы заключают, что ВО, осложненная церебеллитом, ассоциирована с признаками субклинического иммунодефицита. Неясно, однако, являются ли обнаруженные отклонения следствием VZV-инфекции, или они имелись до заболевания ВО, провоцируя развитие церебеллита.

В отдельных публикациях характеризуется состояние иммунной системы у взрослых пациентов с реактивацией VZV-инфекции в виде HZ или воспалительных заболеваний ЦНС [26—29]. M. Steain и соавт. [26] впервые изучили иммунный ответ в ганглиях двух взрослых пациентов с наличием сыпи HZ на момент смерти (от пневмонии и острой миелоидной лейкемии). В ганглиях, иннервирующих участок пораженной кожи, обнаружены васкулит, некроз, геморрагии и выраженный воспалительный инфильтрат при малом количестве VZV. Среди клеток инфильтрата были CD4+ и CD8+Т-лимфоциты, с заметным преобладанием первых. Много гранзим В-позитивных клеток (ЦТЛ) найдено среди CD8+, но не CD4+Т-клеток. В значительном количестве присутствовали также CD16+NK. Некоторые Т-клетки соседствовали с нейронами, не вызывая их апоп-

тоз. Сателлитные глиальные клетки (SGC) экспрессировали повышенное количество молекул главного комплекса гистосовместимости обоих классов (MHC I и MHC II), что отражало их участие в иммунном ответе при реактивации VZV в ганглиях.

D. Schub и соавт. [27] оценили VZV-специфический клеточный и гуморальный иммунитет у взрослых пациентов с острым HZ на 1—21-е сутки после начала симптомов (n=55), по сравнению с группой контроля — здоровые взрослые (n=32). В крови пациентов с HZ VZV-специфические CD4+T-клетки (CD4+CD69+IFN-γ+) были найдены в гораздо большем количестве по сравнению с группой контроля (p<0,001), одновременно с повышенным уровнем VZV-специфических IgG и IgA (p<0,01). Важно, что пул VZV-специфических CD4+T-клеток в периоде HZ приобретал ряд признаков анергии: снижение количества мультифункциональных клеток, продуцирующих одновременно IFN-γ, IL-2 и TNF-α, с переключением на продукцию одного только IFN-γ; рост количества клеток, экспрессирующих маркеры функциональной анергии CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) и PD-1 (programmed death-1), при, напротив, снижении количества клеток, экспрессирующих маркер дифференцировки CD127. Авторы предлагают использовать наряду с определением IgA-AT фенотипирование VZV-реактивных CD4+T-клеток для диагностики HZ и его осложнений со стороны ЦНС, в случаях сомнительных результатов ПЦР или отсутствия сыпи (*zoster sine herpete*). Далее те же авторы [28] сравнили количество и фенотипические характеристики VZV-специфических CD4+T-клеток в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) 10 взрослых пациентов с установленной VZV-инфекцией ЦНС (менингит — у девяти и энцефалит — у одного) и 10 пациентов с воспалительным заболеванием ЦНС иной этиологии. В основной группе количество VZV-реактивных CD4+T-клеток в ЦСЖ значительно превышало их уровень в крови, а их фенотип оказался сходен с описанным ранее при HZ, но экспрессия CTLA-4 была выражена настолько, что позволила с высокой степенью достоверности отличить VZV-инфекцию ЦНС от заболеваний ЦНС иной этиологии. Вероятно, при реактивации VZV-инфекции транзиторная анергия VZV-реактивных T-клеток сдерживает их дальнейшую экспансию и снижает повреждающий эффект при попадании в ЦНС.

L. Lind и соавт. [29] определили уровни 30 ХК и 9 матричных металлопротеиназ (MMPs) в ЦСЖ и сыворотке крови взрослых пациентов с вызванным VZV энцефалитом (n=29) или менингитом (n=21). Контрольную группу составили 24 взрослых без инфекции ЦНС. VZV-инфекция ЦНС сопровождалась значительным подъемом уровня в ЦСЖ 26 из 30 изученных ХК, однако концентрации только 5 из них, включая аттрактант нейтрофилов CXCL8 (IL-8) и аттрактанты Т-клеток CCL19, CXCL9, CXCL10 и CXCL11, значительно превышали их же уровень в крови. При этом содержание в ЦСЖ CXCL8 (IL-8) коррелировало с вирусной нагрузкой и количеством нейтрофилов, повышенными у пациентов с энцефалитом. При менингите, в отличие от энцефалита, наблюдался высокий уровень ХК CXCL11 и MMP-9 в ЦСЖ, в то время как концентрации MMP-3, MMP-8 и MMP-12 оказались выше нормы только при энцефалите. Вероятно, различия спектра медиаторов воспаления определяются локализацией VZV и особенностями ответа резидентных клеток в разных структурах ЦНС.

Тяжелые формы VZV-инфекции чаще развиваются в условиях первичного и вторичного иммунодефицита или после курса иммуносупрессивной иммунотерапии. Классическим примером первичного иммунодефицита является SCID с дефицитом T- и B-клеток и NK вследствие мутаций в 5 генах иммунного ответа, который определенно ассоциирован с диссеминированной VZV-инфекцией [22]. В последнее время растет количество сообщений о связи угрожающего жизни течения разных инфекций у детей и молодых взрослых с врожденными моногенными нарушениями иммунитета. Детские инфекции как первичный ответ на внедрение наиболее распространенных возбудителей могут быть наиболее генетически детерминированными [30]. В отношении причин генерализации и осложнений VZV-инфекции в последнее время особый интерес вызывает обнаружение мутаций одного из цитозольных сенсоров чужеродной ДНК — РНК полимеразы III (POL III), которая стимулирует образование интерферонов I и III типов (IFNs). Эти мутации приводят к дефектному распознаванию ДНК, обогащенной парами нуклеотидов аденин-тимин (AT-rich DNA) [31, 32]. Было проведено полное секвенирование экзома у детей (n=21) с тяжелым течением острой VZV-инфекции, из которых четыре (в возрасте от 3 до 11 лет) оказались гетерозиготными носителями миссенс-мутаций в генах *POLR3A* и *POLR3C*, кодирующих субъединицы POL III [31]. У трех детей имелось поражение ЦНС (церебеллит, энцефалит), у одного — пневмонит. Мононуклеары крови всех четырех детей проявляли значительно сниженную способность к продукции IFN-α, IFN-β и IFN-λ в ответ на стимуляцию синтетической ДНК (poly dA:dT) или ДНК VZV. Наиболее выраженная редукция ответа IFNs отмечена у двух детей с мутацией в обоих генах (*POLR3A* и *POLR3C*), а самая слабая — у ребенка с моногенной мутацией в гене *POLR3A*, в ассоциации с более мягким течением инфекции (церебеллит). Сравнив содержание пар AT в геноме разных герпесвирусов (VZV, HSV-1, HSV-2, EBV, CMV), авторы установили, что именно в ДНК VZV содержание AT наибольшее и составляет 54%, а в некоторых участках — до 80%. Иными словами, редкие мутации в генах POL III могут быть селективными факторами риска тяжелого течения острой инфекции VZV, который отличается от других герпесвирусов AT-обогащенной ДНК. В продолжение этой работы были идентифицированы мутации генов POL III у четырех взрослых пациентов с тяжелым течением реактивации VZV-инфекции [32]. У двух пациентов с менингоэнцефалитом были обнаружены мутации в генах *POLR3A* и *POLR3E*, у двух других (монозиготных близнецов) с повторным инсультом (васкулит сосудов мозга) — мутации в гене *POLR3F*. B. Ogunjimi и соавт. [31] установлено, что у детей мононуклеары крови всех четырех пациентов проявляли сниженную способность продуцировать IFNs в ответ на стимуляцию poly dA:dT, обнаруживая функциональный дефект POL III, ведущий к усиленной репликации VZV. Таким образом, редкие варианты генов *POLR3A, POLR3C, POLR3E* и *POLR3F* ассоциированы с нарушением индукции IFNs и развитием тяжелой VZV-инфекции (как первичной, так и при реактивации вируса), часто с поражением ЦНС [32].

Исследовалась возможность использования дозы вируса (вирусную нагрузку), измеренную количественным методом ПЦР в реальном времени, в качестве фактора прогноза тяжести течения НО VZV-инфекции. С этой целью определялось количество копий ДНК вируса в ЦСЖ

45 пациентов (детей и взрослых) с клиникой энцефалита (n=20) или менингита (n=25), обусловленных реактивацией VZV-инфекции [33]. Из числа пациентов с менингитом только 12 (48%) имели HZ против 18 (90%) пациентов с энцефалитом. Вирусная нагрузка была значительно выше у пациентов с большей продолжительностью неврологических симптомов (p<0,0001), высоким уровнем цитоза (p<0,0001) или белка в ЦСЖ (p=0,01). Не обнаружено связи вирусной нагрузки с наличием или продолжительностью HZ. Значительно более высокую вирусную нагрузку имели пациенты с энцефалитом и особенно высокую — три пациента, умерших от этого заболевания. Авторы полагают, что у пациентов с поражением ЦНС количество ДНК VZV в ЦСЖ может служить маркером тяжести инфекции, что может быть использовано при определении тактики терапии. A. Grahn и соавт. [34] определяли вирусную нагрузку не только в ЦСЖ, но и в сыворотке крови детей и взрослых с энцефалитом (n=18) или менингитом (n=35) в сравнении с показателями у пациентов с HZ без НО (n=36). У всех пациентов установлена реактивация VZV-инфекции. В сыворотке крови ДНК вируса обнаружена у большинства пациентов без НО (78%) и с Э (72%), но гораздо реже у пациентов с менингитом (31,4%). Вирусная нагрузка была значительно выше у пациентов с энцефалитом, чем с менингитом (p=0,003), но не у пациентов с HZ (без НО). По-видимому, виремия в большей степени участвует в патогенезе HZ и энцефалита, чем менингита. Авторы полагают, что определение количества ДНК VZV в сыворотке крови пациентов может быть использовано для дифференциальной диагностики энцефалита и менингита, но не VZV-инфекции ЦНС (энцефалита или менингита) при HZ и HZ без поражения ЦНС.

Вирусная нагрузка в остром периоде инфекции является результатом противостояния исходной дозы инфекта факторам развивающегося иммунного ответа. В то же время свойства самого возбудителя во многом определяют особенности клинических проявлений той или иной инфекции. Патогенез тяжелых форм VZV-инфекции неясен, но отдельные наблюдения показывают, что причиной ее генерализации с поражением ЦНС могут быть изменения в геноме самого вируса.

Факторы патогенности и генотипы VZV

Как все герпесвирусы, VZV обладает широким рядом механизмов, направленных на ослабление защитных реакций хозяина. VZV *in vitro* подавляет функциональную активность клеток первой линии иммунной защиты — NK, снижая их цитотоксичность и способность к продукции цитокинов (IFN-γ и TNF-α) [35]. Влияние на реакции иммунной системы реализуется вирусом с помощью транскриптов ряда ORFs [35]. Мишенью вируса является прежде всего продукция IFN I типа, которую лимитирует нарушение сигнала от IRF3 под действием транскриптов ORFs 47, 61 и 62. Недавно установлено, что VZV может также индуцировать SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3), ослабляя проведение сигнала от IFN I [35]. Протеин ORF66 VZV участвует в нарушении сигнала от IFN-γ, продуцируемого NK или Т-клетками [36]. Установлено также, что ORF4 VZV защищает инфицированные клетки от цитотоксичности, опосредованной NK [37].

Патогенез НО VZV-инфекции полностью не раскрыт, но факты свидетельствуют об участии в этом процессе гликопротеинов gI и gE, продуктов ORF67 и ORF68 соответственно [38]. Авторы обзора установили ранее (в модели SCID-hu VZV-инфекции ксенотрансплантанта спинального ганглия человека), что мутантный VZV, не формирующий гетеродимер gE-gI, слабо реплицируется в течение 4 нед после заражения, но оказывает цитопатический эффект с распространенным поражением нейронов, сателлитных клеток и окружающих тканей через 2 мес после инокуляции. Авторы полагают, что гетеродимер gE-gI необходим для продуктивной VZV-инфекции нейронов с дальнейшим переходом в персистенцию, а отсутствие взаимодействия gE и gI приводит к развитию хронического деструктивного процесса в сенсорных ганглиях.

Характерной чертой патогенеза VZV-инфекции является слияние клеток, которое происходит в коже и ганглиях. VZV проявляет тропизм не только к нейронам, но и к SGC, вызывая их слияние с образованием многоядерных клеток «нейрон-SGC» [38]. По-видимому, VZV способен инфицировать нейроны через их слияние с инфицированными SGC, что отличает VZV от родственного ему α-герпесвируса HSV, обусловливая различия патогенеза НО при инфекции этими вирусами [39]. Слияние клеток опосредовано гликопротеинами gB (ORF31), gH (ORF37) и gL (ORF60), составляющими фузогенный комплекс VZV, необходимый также для проникновения вируса в клетку. Значительное влияние на слияние клеток оказывают клеточные протеины, которые служат факторами его позитивной или негативной регуляции. Примером такого протеина является клеточная фосфатаза кальциневрин [13]. В модели *in vitro* показано, что экспрессируемый клетками нервной системы (особенно олигодендроцитами) миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG), член семейства Ig-подобных лектинов, связывающих сиаловые кислоты (СК), является рецептором содержащего СК протеина gB VZV, участвуя в слиянии оболочки вируса с клеточной мембраной и клеток между собой [40]. При этом MAG с точечной мутацией в СК-связывающем сайте не способен связывать gB и опосредовать вход вируса в клетку и клеточное слияние. В свою очередь gB с мутациями в сайте N-гликозилирования (замена аспарагина в позициях 557 и 686) не связывает MAG, что значительно снижает эффект слияния.

В условиях *in vitro* и *in vivo* показано, что VZV инфицирует нейроны, не вызывая их апоптоза, как это происходит в иммунных клетках и клетках кожи. Более того, VZV защищает нейроны от естественного апоптоза за счет антиапоптотических механизмов ряда ORFs, включая ORF63 [36]. Протеины ORF63 были идентифицированы в цитоплазме сенсорных нейронов латентно инфицированного ганглия человека [8]. В культуре дифференцированных *in vitro* стволовых нервных клеток человека, инфицированных VZV, обнаружены ORFs 21, 29, 62 и 63, причем ORF63 (IE63) и гликопротеин gE выявлены только в нейронах, но не в астроцитах [41].

До настоящего времени не определен ген нейровирулентности VZV, подобно гену *ICP34.5*, отвечающему за репликацию HSV в ЦНС [18]. Однако инфицирование культур дифференцированных нейронов искусственными мутантами VZV (n=18), лишенными одного из ORFs, но в полной мере сохранившими способность к репликации в культуре клеток меланомы (MeWo), позволило выделить мутант с делецией ORF7, неспособный к росту и распространению в нейронах, что было подтверждено *in vivo* в мышиной модели SCID-hu. Авторы рассматривают ORF7 как первый и, возможно, главный фактор нейротропности VZV [42].

Ранее той же группой исследователей ORF7 был впервые определен как фактор тропизма VZV к коже [42].

До 90-х годов был известен лишь один серотип вируса (штамм Dumas), выделенный в 1970 г. в Голландии и распознаваемый мышиными моноклональными антителами 3B3 (mAb 3B3). В 1998 г. от 6-летнего мальчика с лейкемией и тяжелой формой ВО, успешно леченной ацикловиром (АЦВ; штат Миннесота, США), выделен другой серотип VZV. Этот штамм, представляющий собой мутант, лишенный В-клеточного эпитопа — мишени для mAb 3B3 в эктодомене gE, был обозначен как VZV-MSP [43]. Эта же группа исследователей уточнила, что мутант VZV-MSP содержит две точечные мутации с заменой аминокислот в двух гликопротеинах: D150N (аспарагиновая кислота-аспарагин) в gE и P269L (пролин-лейцин) в gH [44]. Кроме того, авторы выяснили, что VZV-MSP в культуре клеток меланомы человека распространяется от клетки к клетке с гораздо большей скоростью, чем обычный штамм Dumas. Этот феномен был подтвержден в мышиной модели SCID-hu: в имплантатах кожи плода человека VZV-MSP распространялся быстрее, с развитием цитопатологии и образованием везикул на 1 нед раньше, чем штамм Dumas VZV. C. Grose и соавт. [45] предприняли секвенирование всего генома двух мутантных штаммов VZV: VZV-MSP и VZV-BC, выделенного в Ванкувере (Канада) от пациента 75 лет с HZ [45], с одинаковой заменой аминокислот (D150N) в gE. Наибольший интерес представляет одно и то же сочетание двух однонуклеотидных полиморфизмов (single-nucleotide polymorphism, SNPs) в обоих мутантных штаммах VZV (VZV-MSP и VZV-BC): D150N в gE (ORF68) и P269L в gH (ORF37). Авторы предположили, что взаимодействие этих SNPs приводит к появлению VZV измененного фенотипа, с ускоренным распространением в клетках при усиленном их слиянии за счет изменений в молекулах gE и gH соответственно.

В Италии был выделен третий штамм VZV с другой мутацией в том же В-клеточном эпитопе (для mAb 3B3) эктодомена gE, но с заменой аспарагиновой кислоты на глицин в позиции 161 (D161G) [46]. Этот мутант VZV обнаружен у мальчика 15 лет без отягощенного анамнеза, госпитализированного с острым гепатитом на фоне атипично тяжелого течения ВО. Посмертно была определена диссеминированная VZV-инфекция с поражением печени, поджелудочной железы, селезенки, легких и сердца. Еще один вариант мутации в том же эпитопе гена *gE*, но с заменой аргинина на серин (R152S), был выделен в 2 изолятах VZV из 634, собранных в Швеции за 15 лет [47]. Вскоре при секвенировании ORF гена *gE* был обнаружен еще целый ряд мутаций с заменой других аминокислот [47].

С помощью секвенирования ограниченного набора ORFs были определены генотипы вируса, выделенные на разных континентах. В большом исследовании с участием 18 стран Европы (включая Россию) была проведена оценка частоты идентификации уже известных генотипов среди 342 образцов VZV, выделенных от пациентов с ВО (n=217) или HZ (n=83) с 1998 по 2006 гг. [48]. По результатам анализа 25 ORFs генотип E1 был обнаружен в 65% случаев, E2 — в 25%, M1 — в 6%, M2 — в 1%, M4 — в 3%. Генотипы J и M3 не были выявлены. Из 57 клинических изолятов VZV из России 55 были отнесены к генотипу E1, остальные 2 — к генотипу E2.

Особый интерес представляет исследование [47], в котором показана значимая ассоциация между генотипом вируса и наличием мутаций в гене *gE*. Авторы секвенировали ген *gE* в штаммах VZV установленного генотипа (A или D), полученного ранее из везикул 45 пациентов (из них 43 — с HZ, 2 — с ВО), госпитализированных в Германии с 2003 по 2007 г. В исследование было включено 10 ранее выделенных штаммов, среди них VZV-MSP, VZV-BC (генотип A) и вакцинный штамм pOka (генотип B). Оказалось, что 20 из 24 (83%) штаммов VZV генотипа D имеют уникальный профиль мутаций в гене *gE*, с сочетанием трех SNPs — T660C, C119T и C1606A (два последних — с заменой аминокислот треонин на изолейцин (T40I) и лейцин на изолейцин (L536I) соответственно). Это сочетание найдено лишь в двух штаммах генотипа A из 29 (7%), ассоциация с генотипом D статистически высокозначима (p<0,0001). Следует отметить, что 10 из 22 пациентов с этим SNP-профилем гена *gE* имели тяжелые, в том числе иммуноопосредованные, хронические заболевания.

Представляет интерес вариабельность IE62 (ORF62), важного фактора одновременно усиления репликации VZV и нарушения продукции IFN I клетками хозяина [36]. A. Sauerbrei и соавт. секвенировали ORF62 в 86 изолятах VZV от 59 пациентов с ВО и 27 — с HZ, принадлежащих к генотипам E1, E2 и M1 [49]. Установлено, что штаммы генотипа E1 (n=31) по наличию SNPs в ORF62 могут быть разделены на 10 вариантов, генотипа E2 (n=35) — на 17, тогда как штаммы генотипа M1 (n=18), выделенные исключительно от пациентов с ВО, имеют единый образец ORF62, что может свидетельствовать об их недавнем происхождении из стран Африки и/или Азии.

Три исследовательские группы из США (Айова)—Канады, Великобритании и Центров контроля и профилактики болезней (США) выделяли генотипы VZV путем секвенирования разного набора ORFs и обозначали их буквами латинского алфавита, связанными или не связанными с названием континентов, откуда штаммы были изолированы. Поэтому вскоре назрела необходимость унификации номенклатуры выделенных генотипов. Анализ результатов секвенирования более 23 полных геномов вируса из разных регионов мира выявил филогенетические различия циркулирующих штаммов VZV с разделением на 7 клайдов (5 подтвержденных и, римскими цифрами, 2 неподтвержденных; в скобках— прежние обозначения генотипов): 1 (E1/C/A), 2 (J/J/B), 3 (E2/B/D), 4 (M2/J/C), 5 (M1/A), VI (M4) и VII (M3), номенклатура которых была утверждена в 2008 г. Интересно отметить, что как штамм Dumas, так и мутантные по gE штаммы VZV-MSP и VZV-BC отнесены к клайду 1, тогда как вакцинный штамм pOka — к клайду 2 [50]. Далее при филогенетическом анализе 42 генома VZV были предварительно выделены VIII и IX клайды [51]. Секвенирование 115 полных геномов VZV подтвердило наличие клайда 6, а также выявило значительное количество рекомбинаций, особенно в клайде 2, включающем вакцинные штаммы [52]. Позднее предложена обновленная классификация циркулирующих штаммов VZV [53]. Авторы, секвенируя протяженный участок ДНК VZV с включением ORFs 21, 22, 29, 38, 55, 67, выделили 217 SNPs, характерных для известных клайдов. Был подтвержден клайд 9, отмечено сходство 6-го и VIII клайдов, которые могут представлять собой варианты одного клайда, а также отсутствие в последние годы штаммов VZV неподтвержденного VII клайда.

В дальнейшем A. Sauerbrei и соавт. [54] предприняли секвенирование гена *gE* (ORF68) в ДНК 86 штаммов VZV клайдов 1, 3 и 5, выделенных от детей и взрослых с ВО (n=59) или HZ (n=27). В 7 штаммах клайда 1 и 14 штаммах клайда 3 обнаружено 14 новых SNPs, биологическое значе-

ние которых неизвестно. Почти во всех случаях (n=57) ВО имела обычное течение, у 8 пациентов с HZ ранее диагностирован иммунодефицит. Анализ не выявил связи между вариантами гена *gE* и тяжестью VZV-инфекции. Интересно, что все 18 штаммов клайда 5 (выделенных только при ВО) имели единый профиль SNPs гена *gE* (C119T, T660C, T1062G), соответствующий референтному штамму и отличающийся от профиля, типичного для клайда 3, только одним SNP (C119T, T660C, C1606A). Авторы полагают, что уникальный профиль ORF68, как и ORF62 [48], установленный в тех же 18 штаммах клайда 5 (M1), связан с недавним происхождением этого варианта VZV из стран Африки.

Молекулярно-генетический подход с обнаружением двух сайтов рестрикции — Bgl1 в ORF54 и Pst1 в ORF38, предложенный ранее для различения вакцинных штаммов VZV (происхождение из Японии) и штаммов дикого типа, позднее нашел применение для определения штаммов европейского (Bgl1-негативных) и неевропейского (Bgl1-позитивных) происхождения. Установлено, что клайды 1 и 3 негативны по сайту Bgl1 в ORF54, тогда как клайды 2, 4 и 5 позитивны. В текущем времени в Европе циркулирует VZV преимущественно клайдов 1, 3 и 6, в Азии — 2 и 4, тогда как в Африке — только клайда 5. Существенное влияние на распределение клайдов оказывают процессы миграции населения [55].

Однако недавнее исследование с филогеографическим подходом на основе трех разных методов [56] указало на возможное происхождение из Европы всех существующих клайдов VZV. Структурный анализ показал, что большинство штаммов VZV клайдов 1, 2, 3 и 5 произошло из одного из 4 родовых популяций. Напротив, штаммы клайдов 4, 6, 9 и VIII имеют мозаичные геномы, происходящие из различных родовых популяций в результате независимых или последовательных наследственных рекомбинаций. Источник клайда 5 также определен в Европе, что предполагает недавнее перемещение VZV этого клайда из Европы в Африку, где большинство штаммов вируса принадлежит к клайду 5 [55].

Неоднократно высказывалась мысль о существовании связи между генотипом VZV и характером течения VZV-инфекции, однако этот вопрос изучен недостаточно. Имеется лишь одно сообщение, прямо указывающее на возможность такой связи. Этот случай описан в Италии еще в 2006 г. [45], когда фатальная диссеминированная ВО развилась у ранее здорового подростка, инфицированного мутантным VZV с SNP в гене *gE* (D161G). Следует отметить, что связь этого SNP с повышенной вирулентностью вируса пока не доказана. Позже диссеминированная ВО была диагностирована у здорового мужчины 28 лет с развитием полиорганной недостаточности, несмотря на терапию АЦВ и выздоровлением только после 3,5-месячной интенсивной терапии [57]. Однако в этом случае секвенирование гена *gE* (ORF68) изолята VZV не выявило отличий от штамма Dumas, а ген тимидинкиназы не имел мутаций, связанных с резистентностью к АЦВ [57].

Ряд публикаций описывает крайне тяжелую форму ВО у иммунокомпрометированных пациентов. К ним относится и первое сообщение о штамме VZV-MSP (с мутацией D150N в гене *gE*), выделенном у мальчика с лейкемией, тем не менее выздоровевшего от ВО после курсового применения АЦВ [43]. Фатальная ВО была описана у мужчины 25 лет, страдающего болезнью Крона и получившего курс иммуносупрессивной терапии азатиоприном [58]. Несмотря на немедленное введение АЦВ, у пациента развились сепсис и полиорганная недостаточность с летальным исходом. Генотипирование изолята VZV путем секвенирования ORFs 1, 21, 22, 37, 50, 51, 54 и 60 позволило определить его как вариант генотипа E2, содержащий в ORF 51 новый SNP с заменой аминокислот. Неизвестно, однако, влияет ли эта мутация на вирулентность VZV. В Греции описан случай фатальной ВО у женщины 26 лет, леченной кортикостероидами по поводу предполагаемого рассеянного склероза. Несмотря на интенсивную противовирусную терапию, у пациентки развился фульминантный гепатит с гибелью на 9-й день после поступления. Секвенирование ORFs 21, 22 и 50 идентифицировало выделенный штамм VZV как принадлежащий к необычному клайду 4, впервые обнаруженному в Греции [59].

Решающим моментом в исходе инфекции может стать устойчивость возбудителя к противовирусной терапии, возникающая как результат спонтанных мутаций вируса во время репликации. АЦВ, препарат первого выбора при VZV-инфекции, подвергается первичному фосфорилированию вирусной тимидинкиназой (TK), после чего воздействует на ДНК-полимеразу вируса (Pol), прерывая репликацию вирусного генома. Соответственно поиск мутаций, отвечающих за резистентность вируса к терапии АЦВ, ведется в двух его генах, кодирующих TK (ORF36) или Pol (ORF28) [60]. Возникновение резистентности VZV к АЦВ при ВО или HZ не описано у иммунокомпетентных пациентов, за исключением одного случая резистентного к терапии АЦВ кератита, вызванного VZV. Пациент 60 лет, перенесший в детстве ВО, без HZ в анамнезе и подозрений на иммунодефицит, был безуспешно пролечен АЦВ по поводу тяжелого кератита, который был купирован только после курса фоскарнета, действие которого не зависит от TK вируса. Секвенирование гена TK изолята VZV выявило делецию 7 нуклеотидов, ведущую к продукции укороченного энзима. В гене *Pol* мутации не выявлены [61]. Изучение персистенции VZV и резистентности к АЦВ у детей и взрослых с онкогематологическими заболеваниями обнаружило, что у шести (27%) из 22 пациентов с эпизодами VZV-инфекции (из них четыре — дети с HZ и поражением глаз или ЦНС) вирус в пяти случаях имел мутации в гене TK и в одном — в гене *Pol*, уже известные связью с резистентностью к терапии АЦВ и неизвестные. Авторы предполагают, что в местах слабого проникновения препарата, таких как глаз или ЦНС, резистентные мутанты VZV могут становиться доминирующими [62].

Естественный полиморфизм генов TK и *Pol* был изучен в 169 клинических изолятах VZV от пациентов с ВО (n=78) или HZ (n=69), выделенных за период 1984—2014 гг. в Германии [63]. В 37 (22%) из 169 изолятов VZV были обнаружены 24 мутации с заменой разных аминокислот, из них 4 новых — в гене TK из 4 штаммов VZV и 20 (из них 14 новых) — в гене *Pol* из 34 штаммов VZV. По результатам теста *in vitro* все штаммы с новыми мутациями в генах TK и Pol оказались чувствительными к АЦВ и другим антивирусным препаратам.

Обсуждение

В последнее время расширилось понимание ключевой роли NK, VZV-специфических Т-лимфоцитов, IFN I и II (IFN-γ) типов и других цитокинов/хемокинов в иммунной защите от VZV-инфекции [6—8, 14, 17]. Доказано, что первичная VZV-инфекция или вакцинация в детстве оставляют многолетний иммунитет за счет образования долгожи-

вущих NK, T- и B-клеток памяти, который в абсолютном большинстве случаев предотвращает повторное заболевание ВО или реактивацию латентного вируса [15, 16]. Однако необычно тяжелые формы ВО и поражение ЦНС у детей и взрослых остаются актуальной медицинской проблемой. В нарушении адекватного иммунного ответа на VZV ведущую роль играют синдромы врожденного или приобретенного иммунодефицита, лекарственно-индуцированная иммуносупрессия или снижение клеточно-опосредованного иммунитета с возрастом [22]. В связи с этим растет значимость клинических исследований иммунного ответа при редких тяжелых формах VZV-инфекции у детей и взрослых, не имеющих перечисленных выше факторов риска.

Показано, что с крайне тяжелым осложненным течением ВО у детей ассоциированы резко сниженное в крови количество NK и рост доли «наивных» CD8+T-клеток [19], а с тяжелым течением без осложнений — сниженная доля клеток-продуцентов TNF-α и IL-6 [20], низкий уровень IFN-γ [21], умеренный подъем относительно нормы только IL-8, но не IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-10, как при ВО средней тяжести [24]. Поражение ЦНС при ВО у детей также ассоциировано с уменьшением в крови содержания NK и количества Т-клеток-продуцентов IFN-γ, TNF-α и IL-4 [23]. Только на 2-й неделе болезни значительный подъем в крови уровня цитокинов отличал детей с поражением ЦНС от пациентов с тяжелым течением ВО без поражения ЦНС. Прогностическим признаком поражения ЦНС могла служить тенденция к росту уровня цитокинов, особенно IL-6, уже на 1-й неделе ВО [23]. Суммируя представленные данные, можно заключить, что для тяжелой формы первичной VZV-инфекции характерен слабый системный ответ цитокинов [20, 21, 24], а развитие осложнений, в том числе НО, сопровождается мобилизацией NK и примированных антигеном Т-клеток во вторичные очаги инфекции [19, 23], с выходом в циркуляцию локально продуцируемых цитокинов [24].

Есть указание, что вовлечение ЦНС при ВО у детей связано с некоторыми изначальными отклонениями иммунного статуса (субклинический иммунодефицит) [25]. Большой интерес вызывает также обнаружение у детей и взрослых с особо тяжелым течением VZV-инфекции мутаций в генах сенсора чужеродной ДНК — POL III, ведущих к редукции ответа IFN I и III типов [31, 32].

В целом, несмотря на безусловную значимость параметров иммунной защиты хозяина при VZV-инфекции, участие множества факторов и динамика иммунного ответа во времени затрудняют поиск его слабых звеньев для управления инфекцией. По этой причине возник особый интерес к изучению характеристик возбудителя, его дозы (вирусной нагрузки) и необычных свойств, определяющих клиническое течение инфекции. В отношении дозы вируса-возбудителя установлено, что для дифференцировки менингита и энцефалита у детей и взрослых с VZV-инфекцией может быть использовано определение вирусной нагрузки в ЦСЖ, тогда как в крови высокая вирусная нагрузка характерна и для HZ без поражения ЦНС [33, 34].

С момента открытия штамма VZV-MSP с мутацией в гене *gE* (D150N) и способностью к более быстрому распространению *in vitro* и *in vivo* [43, 44] начались генетические исследования циркулирующих штаммов VZV. Представляет интерес сочетание одинаковых SNPs в генах *gE* и *gH*, обнаруженное секвенированием всего генома двух мутантных штаммов — VZV-MSP и VZV-BC [45]. Был найден еще целый ряд мутаций в гене *gE* других штаммов VZV [47], но вирулентные свойства этих штаммов не определены.

Методом секвенирования ряда ORFs было выделено несколько генотипов VZV и изучено их распределение в разных странах, включая Россию [48]. Установлены различия по частоте SNPs в гене *gE* штаммов VZV двух генотипов [47], а также SNPs в гене *IE62* штаммов VZV трех генотипов [49], однако биологические эффекты этих различий неизвестны. В 2008 г. была предложена единая классификация генотипов VZV [50]. С учетом обновлений, к настоящему времени выделены 7 подтвержденных клайдов (1—6 и 9) VZV и два предварительных — VII и VIII [52]. В штаммах VZV клайдов 1 и 3 выявлены новые SNPs гена *gE* (значение которых неизвестно), тогда как штаммы клайда 5 имели один профиль SNPs этого гена. Однако не установлена связь вариантов гена *gE* с клиникой ВО или HZ у детей и взрослых [54]. Определение генотипа циркулирующих штаммов VZV может служить инструментом анализа их происхождения [55, 56].

Высказанное рядом исследователей предположение о связи генотипа VZV с характером течения инфекции и ее исходом пока не нашло достаточно убедительных доказательств, о чем свидетельствуют описания единичных случаев крайне тяжелого течения ВО [43, 46, 57—59]. Тем не менее уже установленная связь между вариантом *gE* и вирулентностью *in vitro* штамма VZV-MSP [44] указывает на большие перспективы этого направления, с учетом влияния ряда протеинов вируса (gB, gE, gH, gI, gL, IE62) на репликацию VZV и/или ключевые механизмы иммунной защиты хозяина [36]. По-видимому, особую роль в поражении клеток мозга при VZV-инфекции играют гетеродимер gI-gE [38] и слияние клеток через взаимодействие gB-gH-gL, искусственные мутации в генах которых изменяют нейровирулентность вируса [14]. Несомненный интерес представляет изучение генетических вариантов предполагаемого фактора нейротропности VZV — протеина ORF7 [42], TK и Pol, определяющих чувствительность или резистентность VZV к противовирусным препаратам [60—63], а также влияние комплексного препарата цитофлавин на вирусную нагрузку и его эффективность в зависимости от генотипа VZV.

Заключение

Поскольку причиной необычного течения VZV-инфекции может быть сочетание неблагоприятных особенностей иммунной защиты хозяина с повышенной вирулентностью штамма вируса, представляется важным расширить исследования в обоих направлениях, в том числе с применением генетического анализа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Лобзин Ю.В. и др. Неврологические осложнения при ветряной оспе: диагностика и тактика введения. В кн.: *«Нейроинфекции у детей»* (под ред. Скрипченко Н.В.). СПб.: Тактик-Студио; 2015;349-394.
Skripchenko EYu, Ivanova GP, Lobzin YuV, et al. Neurological complications in chickenpox: diagnosis and administration tactics. In the book: *«Neuroinfections in children»* (edited by N.V. Skripchenko). St. Petersburg: Tactical Studio; 2015;349-394. (In Russ.).
2. Weinmann S, Chun C, Schmid D, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1859-1868.
https://doi.org/10.1093/infdis/jit405
3. Rodríguez-Fanjul X, Noguera A, Vicente A, et al. Herpes zoster in healthy infants and toddlers after perinatal exposure to varicella-zoster virus: a case series and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):574-576.
https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d76f7f
4. Сабитов А.У., Фомин В.В., Шарова А.А. Иммунопатогенез ветряной оспы. *Уральский медицинский журнал*. 2013;6(111):8-14.
Sabitov AU, Fomin VV, Sharova AA. Immunopathogenesis of chickenpox. *Ural Medical Journal*. 2013;6(111):8-14. (In Russ.).
5. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ. *Рос Иммунол Журн*. 2013;7(16):35-48.
Zheleznikova GF, Skripchenko NV, Skripchenko EY. Varicella-zoster herpes virus and immune response. *Ros Immunol Journal*. 2013;7(16):35-48. (In Russ.).
6. Лавров В.Ф., Свитич О.А., Казанова А.С. и др. Varicella zoster-вирусная инфекция: иммунитет, диагностика и моделирование *in vivo*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*
. 2019;4:82-89.
Lavrov VF, Svitich OA, Kazanova AS, et al. Varicella zoster — viral infection: immunity, diagnosis and modeling in vivo. *Journal Microbiol*. 2019;4:82-89. (In Russ.).
7. Laing K, Ouwendijk W, Koelle D, et al. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl. 2):S68-S74.
https://doi.org/10.1093/infdis/jiy403
8. Sorel O, Messaoudi I. Insights into the pathogenesis of varicella viruses. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2019;6(3):156-165.
https://doi.org/10.1007/s40588-019-00119-2
9. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system — Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect*. 2015;71(3):281-293.
https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.004
10. Rack A, Grote V, Streng A, et al. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany. *Pediatr Neurol*. 2010;42(1):40-48.
https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.07.012
11. Казанова А.С., Лавров В.Ф., Зверев В.В. Вирус Varicella-Zoster и заболевания сосудов центральной нервной системы. *Журн микробиол*. 2015;3:106-116.
Kazanova AS, Lavrov VF, Zverev VV. Varicella-Zoster virus and vascular diseases of the central nervous system. *J Microbiol*. 2015;3:106-116. (In Russ.).
12. Скрипченко Н.В. Эффективность цитофлавина при диссеминированных энцефаломиелитах у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;11(2):67-74.
Skripchenko NV. Effectiveness of cytoflavin in disseminated encephalomyelitis in children. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;11(2):67-74. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711711267-74
13. Heusel E, Grose C. Twelve children with varicella vaccine meningitis: neuropathogenesis of reactivated live attenuated varicella vaccine virus. *Viruses*. 2020;12(10):1078.
https://doi.org/10.3390/v12101078
14. Oliver S, Zhou M, Arvin A. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(6):2415-2435.
https://doi.org/10.1042/BST20190511
15. Nikzad R, Angelo L, Aviles-Padilla K, et al. Human natural killer cells mediate adaptive immunity to viral antigens. *Sci Immunol*. 2019;4(35):eaat8116.
https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat8116
16. Eberhardt C, Wieland A, Nasti T, et al. Persistence of varicella-zoster virus-specific plasma cells in adult human bone marrow following childhood vaccination. *J Virol*. 2020;94(13):e02127-19.
https://doi.org/10.1128/JVI.02127-19
17. Sen N, Sung P, Panda A, Arvin A. Distinctive roles for type I and type II interferons and interferon regulatory factors in the host cell defense against varicella-zoster virus. *J Virol*. 2018;92(21):e01151-18.
https://doi.org/10.1128/JVI.01151-18
18. Horien C, Grose C. Neurovirulence of varicella and the live attenuated varicella vaccine virus. *Semin Ped Neurol*. 2012;19(3):124-129.
https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.006
19. Vossen M, Biezeveld M, de Jong M, et al. Absence of circulating natural killer and primed CD8+ cells in life-threatening varicella. *J Infect Dis*. 2005;191(2):198-206.
https://doi.org/10.1086/426866
20. Karadag O, Kara A, Celik M, et al. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(15):2032-2039.
21. Сабурова О.А., Бутина Т.Ю., Рюмин А.М., м др. Иммунологические критерии прогнозирования тяжелых и осложненных форм ветряной оспы. *Современные технологии в медицине*. 2020;12(4):48-54.
Saburova OA, Butina TYu, Ryumin AM, et al. Immunological criteria for predicting severe and complicated forms of chickenpox. *Modern Technologies in Medicine*. 2020;12(4):48-54. (In Russ.).
https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.06
22. Kennedy P, Mogensen T. Determinants of neurological syndromes caused by varicella zoster virus (VZV). *J Neurovirol*. 2020;26(4):482-495.
https://doi.org/10.1007/s13365-020-00857-w
23. Шарова А.А., Сабитов А.У. Клинико-иммунологические особенности тяжелой формы ВО с поражением ЦНС у детей. *Системная интеграция в здравоохранении*. 2011;11(1):23-33.
Sharova AA, Sabitov AU. Clinical and immunological features of severe VO with CNS lesion in children. *System Integration in Healthcare*. 2011;11(1):23-33. (In Russ.).
24. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. и др. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5(1):79-84.
Zheleznikova GF, Lobzin YuV, Skripchenko NV, et al. Clinical significance of serum cytokine levels in chickenpox in children. *Infection and Immunity*. 2015;5(1):79-84. (In Russ.).
https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-79-84
25. Bozzola E, Carsetti R, Mortari E, et al. The link between varicella and immune system: which children will develop acute cerebellitis? *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):75-79.
https://doi.org/10.1186/s13052-020-00840-5
26. Steain M, Sutherland J, Rodriguez M, et al. Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia. *J Virol*. 2014;88(5):2704-2716.
https://doi.org/10.1128/JVI.03445-13
27. Schub D, Janssen E, Leyking S, et al. Altered phenotype and functionality of varicella zoster virus-specific cellular immunity in individuals with active infection. *J Infect Dis*. 2015;211(4):600-612.
https://doi.org/10.1093/infdis/jiu500
28. Schub D, Fousse M, Faßbender K, et al. CTLA-4-expression on VZV-specific T cells in CSF and blood is specifically increased in patients with VZV related central nervous system infections. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):151-160.
https://doi.org/10.1002/eji.201747079
29. Lind L, Eriksson K, Grahn A. Chemokines and matrix metalloproteinases in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system complications caused by varicella-zoster virus. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):42.
https://doi.org/10.1186/s12974-019-1428-1
30. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(51):E7128-37.
https://doi.org/10.1073/pnas.1521651112
31. Ogunjimi B, Zhang SY, Sørensen K, et al. Inborn errors in RNA polymerase III underlie severe varicella zoster virus infections. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3543-3556.
https://doi.org/10.1172/JCI92280
32. Carter-Timofte M, Hansen A, Christiansen M, et al. Mutations in RNA polymerase III genes and defective DNA sensing in adults with varicella-zoster virus CNS infection. *Genes Immun*. 2019;20(3):214-223.
https://doi.org/10.1038/s41435-018-0027-y
33. Rottenstreich A, Oz Z, Oren I. Association between viral load of varicella zoster virus in cerebrospinal fluid and the clinical course of central nervous system infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(2):174-177.
https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.02.015

34. Grahn A, Bergström T, Runesson J, Studahl M. Varicella-zoster virus (VZV) DNA in serum of patients with VZV central nervous system infections. *J Infect*. 2016;73(3):254-260. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.035
35. Campbell T, McSharry B, Steain M, et al. Functional paralysis of human natural killer cells by alphaherpesviruses. *PLoS Pathog*. 2019;15(6):e1007784. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007784
36. Gerada C, Campbell T, Kennedy J, et al. Manipulation of the innate immune response by varicella zoster virus. *Front Immunol*. 2020;11:1-17. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00001
37. Gerada C, Steain M, Campbell T, et al. Granzyme B cleaves multiple herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus (VZV) gene products, and VZV ORF4 inhibits natural killer cell cytotoxicity. *Virol*. 2019;93(22):e01140-19. https://doi.org/10.1128/JVI.01140-19
38. Zerboni L, Sen N, Oliver S, Arvin A. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(3):197-210. https://doi.org/10.1038/nrmicro3215
39. Mahalingam R, Gershon A, Gershon M, et al. Current in vivo models of varicella-zoster virus neurotropism. *Viruses*. 2019;11(6):502. https://doi.org/10.3390/v11060502
40. Suenaga T, Matsumoto M, Arisawa F, et al. Sialic acids on varicella-zoster virus glycoprotein B are required for cell-cell fusion. *J Biol Chem*. 2015;290(32):19833-19843. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.635508
41. Pugazhenthi S, Nair S, Velmurugan K, et al. Varicella-zoster virus infection of differentiated human neural stem cells. *J Virol*. 2011;85(13):6678-6686. https://doi.org/10.1128/JVI.00445-11
42. Selariu A, Cheng T, Tang Q, et al. ORF7 of varicella-zoster virus is a neurotropic factor. *J Virol*. 2012;86(16):8614-8624. https://doi.org/10.1128/JVI.00128-12
43. Santos R, Padilla J, Hatfield C, Grose C. Antigenic variation of varicella zoster virus Fc receptor gE: loss of a major B cell epitope in the ectodomain. *Virology*. 1998;249(1):21-31. https://doi.org/10.1006/viro.1998.9313
44. Santos R, Hatfield C, Cole N, et al. Varicella-zoster virus gE escape mutant VZV-MSP exhibits an accelerated cell-to-cell spread phenotype in both infected cell cultures and SCID-hu mice. *Virology*. 2000;275(2):306-317. https://doi.org/10.1006/viro.2000.0507
45. Grose C, Tyler S, Peters G, et al. Complete DNA sequence analyses of the first two varicella-zoster virus glycoprotein E (D150N) mutant viruses found in North America: evolution of genotypes with an accelerated cell spread phenotype. *J Virol*. 2004;78(13):6799-6807. https://doi.org/10.1128/JVI.78.13.6799-6807.2004
46. Natoli S, Ciotti M, Paba P, et al. A novel mutation of varicella-zoster virus associated to fatal hepatitis. *J Clin Virol*. 2006;37(1):72-74. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.06.004
47. Schmidt-Chanasit J, Bleymehl K, Schäd S, et al. Novel varicella-zoster virus glycoprotein E gene mutations associated with genotypes A and D. *J Clin Microbiol*. 2008;46(1):325-327. https://doi.org/10.1128/JCM.01735-07
48. Loparev V, Rubtcova E, Bostik V, et al. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes. *Virology*. 2009;383(2):216-225. https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.10.026
49. Sauerbrei A, Bohn K, Zell R, Wutzler P. Variability of immediate-early gene 62 in german varicella-zoster virus wild-type strains. *J Clin Microbiol*. 2009;47(11):3717-3720. https://doi.org/10.1128/JCM.01550-09
50. Breuer J, Grose C, Norberg P, et al. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24—25 July 2008. *J Gen Virol*. 2010;91(Pt 4):821-828. https://doi.org/10.1099/vir.0.017814-0
51. Zell R, Taudien S, Pfaff F, et al. Sequencing of 21 varicella-zoster virus genomes reveals two novel genotypes and evidence of recombination. *J Virol*. 2012;86(3):1608-1622. https://doi.org/10.1128/JVI.06233-11
52. Norberg P, Depledge D, Kundu S, et al. Recombination of globally circulating varicella-zoster virus. *Virol*. 2015;89(14):7133-7146. https://doi.org/10.1128/JVI.00437-15
53. Jensen N, Rivailler P, Tseng H, et al. Revisiting the genotyping scheme for varicella-zoster viruses based on whole-genome comparisons. *J Gen Virol*. 2017;98(6):1434-1438. https://doi.org/10.1099/jgv.0.000772
54. Sauerbrei A, Wiesener N, Zell R, Wutzler P. Sequence analysis of the glycoprotein E gene of varicella-zoster virus strains of clades 1, 3 and 5. *Arch Virol*. 2011;156(3):505-509. https://doi.org/10.1007/s00705-010-0864-0
55. Breuer J. Molecular genetic insights into varicella zoster virus (VZV), the vOka vaccine strain, and the pathogenesis of latency and reactivation. *J Infect Dis*. 2018;218(2):S75-S80. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy279
56. Pontremoli C, Forni D, Clerici M, et al. Possible european origin of circulating varicella zoster virus strains. *J Infect Dis*. 2020;221(8):1286-1294. https://doi.org/10.1093/infdis/jiz227
57. Beby-Defaux A, Brabant S, Chatellier D, et al. Disseminated varicella with multiorgan failure in an immunocompetent adult. *J Med Virol*. 2009;81(4):747-749. https://doi.org/10.1002/jmv.21447
58. Springfeld C, Sauerbrei A, Filusch A, et al. Fatal varicella in an immunocompromised adult associated with a European genotype E2 variant of varicella zoster virus. *J Clin Virol*. 2009;44(1):70-73. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.10.004
59. Plisek S, Pliskova L, Bostik V, et al. Fulminant hepatitis and death associated with disseminated varicella in an immunocompromised adult from the Czech Republic caused by a wild-type clade 4 varicella-zoster virus strain. *J Clin Virol*. 2011;50(1):72-75. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.09.014
60. Piret J, Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(6):654-662. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000288
61. Gueudry J, Boutolleau D, Gueudin M, et al. Acyclovir-resistant varicella-zoster virus keratitis in an immunocompetent patient. *J Clin Virol*. 2013;58(1):318-320. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.04.024
62. van der Beek M, Vermont C, Bredius R, et al. Persistence and antiviral resistance of varicella zoster virus in hematological patients. *Clin Infect Dis*. 2013;56(3):335-343. https://doi.org/10.1093/cid/cis879
63. Hoffmann A, Döring K, Seeger N, et al. Genetic polymorphism of thymidine kinase (TK) and DNA polymerase (pol) of clinical varicella-zoster virus (VZV) isolates collected over three decades. *J Clin Virol*. 2017;95:61-65. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.08.011

Поступила 15.08.2022
Received 15.08.2022
Принята к печати 23.08.2022
Accepted 23.08.2022